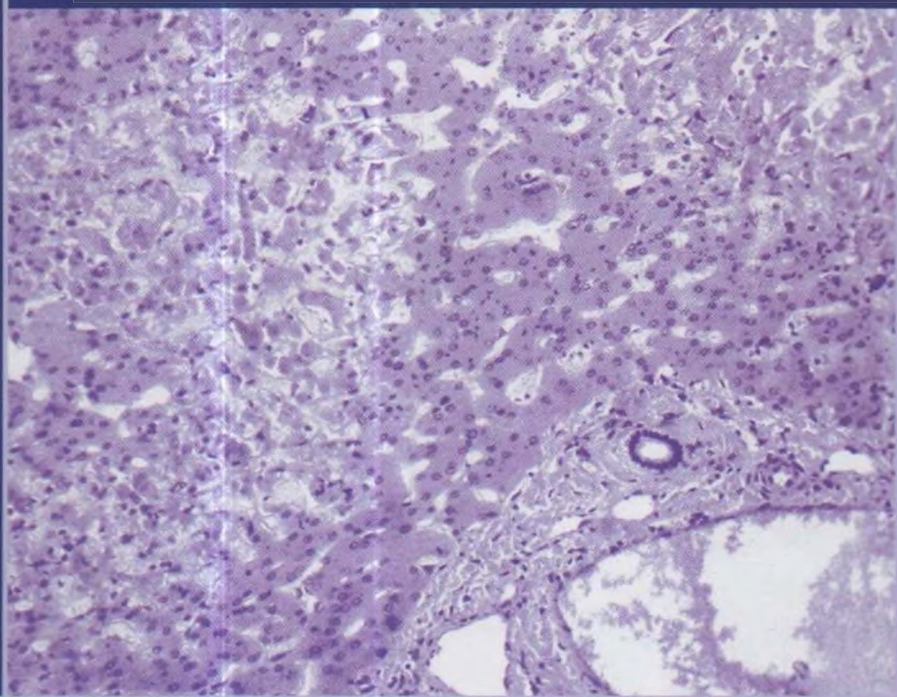


# ОНКОЛОГІЯ

За редакцією  
академіка НАМН України **Г.В. БОНДАРЯ**,  
члена-кореспондента НАМН України  
**Ю.В. ДУМАНСЬКОГО**,  
професора **О.Ю. ПОПОВИЧА**



**МЕДИЦИНА**

# ОНКОЛОГІЯ

За редакцією  
академіка НАМН України **Г.В. БОНДАРЯ**,  
члена-кореспондента НАМН України  
**Ю.В. ДУМАНСЬКОГО**,  
професора **О.Ю. ПОПОВИЧА**



**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Міністерством освіти і науки України  
як підручник для студентів вищих медичних  
навчальних закладів IV рівня акредитації

**КИЇВ**  
**ВСВ «МЕДИЦИНА»**  
**2013**

**Авторський колектив:**

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович, І.Є. Сedaков, Н.Г. Семикоз, В.Г. Бондар, Ю.І. Яківець, В.Х. Башеев, О.М. Борота, М.В. Купрієнко, С.Е. Золотухін, І.Б. Щепотін, Т.Г. Фецич, Б.Т. Білинський, В.Р. Савран, В.І. Старіков, В.Г. Дубініна, С.Г. Бутайцов, Б.А. Болух, А.І. Шевченко, О.І. Івашук, Р.В. Сенютович, І.Й. Галайчук, І.М. Бондаренко, А.В. Русин, А.Є. Крижанівська, С.В. Антипова, В.І. Проняков, В.М. Соркін, В.П. Баштан, П.В. Шелешко, В.Д. Розуменко, О.Г. Костюк, А.В. Чорнобай, О.С. Зотов, Ю.Ю. Олійник, Н.В. Тюєва, В.П. Унгурян, О.П. Пересунько, Б.І. Шумко, Е.В. Олійник, В.Ф. Завізіон, В.В. Олексенко, О.В. Корнєєв, Л.В. Гривкова, І.В. Ташук, І.Я. Гушул, О.І. Асєєв, М.І. Ряшко, М.Ф. Рішко, В.Є. Литвиненко, Н.А. Соколова

Національний підручник відповідає вимогам навчальної програми з онкології. Особливу увагу приділено найважливішим і актуальним питанням вітчизняної та світової онкології, сучасним методам ранньої і доклінічної діагностики онкозахворювань. Розглянуто питання патогенезу клінічних проявів пухлин основних локалізацій, методи комбінованої терапії з урахуванням сучасних досягнень, методики реабілітації онкологічних хворих і профілактики раку.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, студентів-інтернів, лікарів-онкологів, сімейних лікарів.

**Рецензенти:**

*І.Й. Галайчук* — завідувач кафедри онкології, променевої діагностики і променевої терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор;

*В.І. Старіков* — завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор;

*А.І. Шевченко* — завідувач кафедри онкології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

© Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович, І.Є. Сedaков, Н.Г. Семикоз, В.Г. Бондар, Ю.І. Яківець, В.Х. Башеев, О.М. Борота, М.В. Купрієнко, С.Е. Золотухін, І.Б. Щепотін, Т.Г. Фецич, Б.Т. Білинський, В.Р. Савран, В.І. Старіков, В.Г. Дубініна, С.Г. Бутайцов, Б.А. Болух, А.І. Шевченко, О.І. Івашук, Р.В. Сенютович, І.Й. Галайчук, І.М. Бондаренко, А.В. Русин, А.Є. Крижанівська, С.В. Антипова, В.І. Проняков, В.М. Соркін, В.П. Баштан, П.В. Шелешко, В.Д. Розуменко, О.Г. Костюк, А.В. Чорнобай, О.С. Зотов, Ю.Ю. Олійник, Н.В. Тюєва, В.П. Унгурян, О.П. Пересунько, Б.І. Шумко, Е.В. Олійник, В.Ф. Завізіон, В.В. Олексенко, О.В. Корнєєв, Л.В. Гривкова, І.В. Ташук, І.Я. Гушул, О.І. Асєєв, М.І. Ряшко, М.Ф. Рішко, В.Є. Литвиненко, Н.А. Соколова, 2013

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| <b>СПИСОК СКОРОЧЕНЬ .....</b> | <b>6</b> |
|-------------------------------|----------|

## ЧАСТИНА I ЗАГАЛЬНА І ТЕОРЕТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Розділ 1. ПОНЯТТЯ «ПУХЛИНА». СТАТИСТИКА ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ (А.І. Шевченко) .....</b>              | <b>7</b>  |
| 1.1. Злоякісна пухлина .....                                                                               | 7         |
| 1.2. Епідеміологія онкологічних захворювань .....                                                          | 9         |
| 1.3. Захворюваність, смертність, виживаність .....                                                         | 10        |
| <b>Розділ 2. Етіологія пухлин. канцерогенез (А.І. Шевченко) .....</b>                                      | <b>12</b> |
| 2.1. Сучасні теорії канцерогенезу .....                                                                    | 12        |
| 2.2. Основні причини раку .....                                                                            | 14        |
| 2.3. Канцерогени: хімічні, фізичні, біологічні .....                                                       | 14        |
| 2.4. Механізми і фази канцерогенезу .....                                                                  | 19        |
| 2.5. Основні періоди і тривалість пухлинного росту: доклінічний період, ранній рак, клінічний період ..... | 20        |
| <b>Розділ 3. Клінічна і морфологічна класифікація онкологічних захворювань (А.І. Шевченко) .....</b>       | <b>21</b> |
| 3.1. Класифікація за стадіями .....                                                                        | 21        |
| 3.2. Класифікація за системою TNM .....                                                                    | 21        |
| 3.3. Морфологічна класифікація пухлин .....                                                                | 24        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                               | 27        |

## ЧАСТИНА II ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

|                                                                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Розділ 4. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГІЇ (О.І. Івашук, Р.В. Сенютювич, В.П. Унгуран, О.П. Пересунько, Б.І. Шумко, Е.В. Олійник, І.В. Ташук, І.Я. Гушул) .....</b> | <b>31</b> |
| 4.1. Поняття про онконастороженість .....                                                                                                                            | 31        |
| 4.2. Загальне обстеження хворих із підозрою на рак .....                                                                                                             | 32        |
| 4.3. Морфологічні і лабораторні методи дослідження .....                                                                                                             | 34        |
| 4.4. Методи ранньої діагностики раку .....                                                                                                                           | 45        |
| 4.5. Принципи і методи скринінгу онкологічних захворювань .....                                                                                                      | 47        |
| 4.6. Групи підвищеного онкологічного ризику .....                                                                                                                    | 52        |
| <b>Розділ 5. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ (І.Б. Шепотін, О.С. Зотов, Л.В. Гривкова) .....</b>                                                          | <b>59</b> |
| 5.1. Неінвазивні інструментальні методи обстеження .....                                                                                                             | 59        |
| 5.2. Ендоскопічні методи дослідження .....                                                                                                                           | 65        |

## ЧАСТИНА III ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Розділ 6. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (Т.Г. Фецич, Б.Т. Білинський, В.Р. Савран, Ю.Ю. Олійник) .....</b> | <b>68</b> |
| <b>Розділ 7. МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ (Т.Г. Фецич, Б.Т. Білинський, В.Р. Савран, Ю.Ю. Олійник) .....</b>       | <b>74</b> |
| 7.1. Хірургічне лікування .....                                                                                                 | 74        |
| 7.2. Променеве лікування (Н.Г. Семикоз) .....                                                                                   | 80        |
| 7.3. Медикаментозне лікування .....                                                                                             | 86        |
| 7.3.1. Біотерапія раку .....                                                                                                    | 86        |
| 7.3.2. Хіміотерапія .....                                                                                                       | 87        |
| 7.3.3. Гормональне лікування .....                                                                                              | 95        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                                                    | 96        |



## ЧАСТИНА IV

### ОРГАНІЗАЦІЯ І ЗАВДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

#### Розділ 8. ОБЛІК І ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| (І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізіон, О.І. Асєєв).....              | 100 |
| 8.1. Організація і завдання онкологічної служби в Україні..... | 100 |
| 8.2. Облік онкологічних хворих. Канцер-реєстр.....             | 105 |
| 8.3. Диспансеризація онкологічних хворих.....                  | 107 |
| 8.4. Профілактика онкологічних захворювань.....                | 108 |

## ЧАСТИНА V

### СПЕЦІАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ

#### Розділ 9. ПУХЛИНИ ШКІРИ (І.Й. Галайчук).....

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 9.1. Рак шкіри.....         | 109 |
| 9.2. Меланома шкіри.....    | 117 |
| Тести для самоконтролю..... | 129 |

#### Розділ 10. ПУХЛИНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ (В.П. Баштан, П.В. Шелешко,

А.В. Чорнобай, О.В. Корнєєв, В.Є. Литвиненко, Н.А. Соколова).....

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 10.1. Пухлини губи.....                                     | 132 |
| 10.1.1. Доброякісні пухлини губи.....                       | 132 |
| 10.1.2. Злоякісні пухлини губи.....                         | 132 |
| 10.2. Пухлини слизової оболонки порожнини рота і язика..... | 137 |
| 10.2.1. Доброякісні пухлини.....                            | 137 |
| 10.2.2. Злоякісні пухлини.....                              | 137 |
| 10.3. Пухлини слинних залоз.....                            | 141 |
| 10.3.1. Доброякісні пухлини слинних залоз.....              | 141 |
| 10.3.2. Злоякісні пухлини слинних залоз.....                | 142 |
| Тести для самоконтролю.....                                 | 145 |

#### Розділ 11. ПУХЛИНИ ШИЇ (А.В. Русин, М.І. Ряшко, М.Ф. Рішко).....

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| 11.1. Пухлини щитоподібної залози.....               | 146 |
| 11.1.1. Доброякісні пухлини щитоподібної залози..... | 146 |
| 11.1.2. Злоякісні пухлини щитоподібної залози.....   | 148 |
| 11.2. Пухлини гортані.....                           | 153 |
| 11.2.1. Доброякісні пухлини гортані.....             | 153 |
| 11.2.2. Злоякісні пухлини гортані.....               | 154 |
| 11.3. Пухлини глотки.....                            | 159 |
| 11.3.1. Доброякісні пухлини глотки.....              | 159 |
| 11.3.2. Злоякісні пухлини глотки.....                | 160 |
| Тести для самоконтролю.....                          | 164 |

#### Розділ 12. ПУХЛИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (І.Є. Седаков, Н.Г. Семикоз).....

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| 12.1. Доброякісні пухлини грудної залози..... | 166 |
| 12.2. Злоякісні пухлини грудної залози.....   | 173 |
| Тести для самоконтролю.....                   | 192 |

#### Розділ 13. ПУХЛИНИ ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ.....

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 13.1. Рак стравоходу (О.Ю. Попович, Н.Г. Семикоз).....                        | 196 |
| 13.2. Рак шлунка (Г.В. Бондар, О.Ю. Попович, В.Г. Бондар, Ю.І. Яківець).....  | 207 |
| 13.3. Рак підшлункової залози (Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович).....            | 221 |
| 13.4. Пухлини печінки і жовчовивідних шляхів (С.В. Антипова).....             | 235 |
| 13.4.1. Первинні злоякісні пухлини печінки і внутрішньопечінкових проток..... | 235 |
| 13.4.2. Вторинні пухлини печінки.....                                         | 247 |
| 13.4.3. Рак великого дуоденального сосочка.....                               | 251 |
| 13.4.4. Рак позапечінкових жовчних проток.....                                | 254 |
| 13.4.5. Злоякісні пухлини жовчного міхура.....                                | 260 |
| 13.5. Рак ободової кишки (В.Х. Башєєв, О.М. Борота, Ю.І. Яківець).....        | 268 |

|                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 13.6. Рак прямої кишки (Г.В. Бондар, В.Х. Башеев, М.В. Кутрієнко, С.Е. Золотухін).....              | 293        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 303        |
| <b>Розділ 14. ПУХЛИНИ ЛЕГЕНЬ І СЕРЕДОСТІННЯ .....</b>                                               | <b>318</b> |
| 14.1. Пухлини легень (В.І. Старіков).....                                                           | 318        |
| 14.1.1. Доброякісні пухлини легень (В.І. Старіков) .....                                            | 318        |
| 14.1.2. Рак легень (О.Ю. Попович, Н.Г. Семикоз) .....                                               | 322        |
| 14.2. Пухлини середостіння (В.І. Старіков).....                                                     | 345        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 356        |
| <b>Розділ 15. ПУХЛИНИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ .....</b>                                            | <b>362</b> |
| 15.1. Рак шийки матки (В.Г. Дубініна, С.Г. Бугайцов, Н.В. Тюєва) .....                              | 362        |
| 15.2. Рак ендометрія (В.Г. Дубініна, С.Г. Бугайцов, Н.В. Тюєва).....                                | 373        |
| 15.3. Рак яєчника (А.Є. Крижанівська) .....                                                         | 386        |
| 15.4. Трофобластичні хвороби вагітності (А.Є. Крижанівська).....                                    | 398        |
| 15.5. Рак вульви (А.Є. Крижанівська).....                                                           | 402        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 407        |
| <b>Розділ 16. ПУХЛИНИ СЕЧОВОЇ І ЧОЛОВІЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМ .....</b>                                 | <b>411</b> |
| 16.1. Рак нирки (Б.О. Болюх).....                                                                   | 411        |
| 16.1.1. Нирково-клітинний рак .....                                                                 | 411        |
| 16.1.2. Нейробластома .....                                                                         | 420        |
| 16.1.3. Злоякісні пухлини ниркової миски і сечоводу .....                                           | 423        |
| 16.2. Рак сечового міхура (О.Г. Костюк, Б.О. Болюх) .....                                           | 427        |
| 16.3. Пухлини чоловічих статевих органів .....                                                      | 436        |
| 16.3.1. Рак яєчка (Б.О. Болюх).....                                                                 | 436        |
| 16.3.2. Рак передміхурової залози (Б.О. Болюх, О.Г. Костюк).....                                    | 443        |
| 16.3.3. Пухлини статевого члена (О.Г. Костюк, Б.О. Болюх).....                                      | 458        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 465        |
| <b>Розділ 17. ПУХЛИНИ КІСТОК І М'ЯКИХ ТКАНИН (В.М. Соркін, В.В. Олексенко, В.І. Проняков) .....</b> | <b>472</b> |
| 17.1. Пухлини кісток .....                                                                          | 472        |
| 17.1.1. Первинні пухлини кісток .....                                                               | 472        |
| 17.1.2. Доброякісні пухлини кісткової тканини.....                                                  | 476        |
| 17.1.3. Злоякісні пухлини кісткової тканини .....                                                   | 477        |
| 17.1.4. Вторинні пухлини кісток.....                                                                | 484        |
| 17.2. Пухлини м'яких тканин.....                                                                    | 486        |
| 17.2.1. Доброякісні пухлини м'яких тканин.....                                                      | 490        |
| 17.2.2. Злоякісні пухлини м'яких тканин .....                                                       | 492        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 498        |
| <b>Розділ 18. ГЕМОБЛАСТОЗИ .....</b>                                                                | <b>500</b> |
| 18.1. Лімфома Годжкіна (лімфогранулематоз) (О.Ю. Попович, Н.Г. Семикоз).....                        | 501        |
| 18.2. Негоджкінські лімфоми (А.В. Чорнобай).....                                                    | 508        |
| 18.3. Мієломна хвороба (А.В. Чорнобай).....                                                         | 514        |
| 18.4. Лейкоз (А.В. Чорнобай).....                                                                   | 520        |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 527        |
| <b>Розділ 19. ПУХЛИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (В.Д. Розуменко) .....</b>                                    | <b>529</b> |
| Тести для самоконтролю .....                                                                        | 538        |
| <b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>                                                                              | <b>539</b> |

# Список скорочень

|           |                                                    |      |                                              |
|-----------|----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|
| АКТГ      | — аденокортикотропний гормон                       | ПСА  | — простатоспецифічний антиген                |
| АлАТ      | — аланінамінотрансфераза                           | РВ   | — рак вульви                                 |
| АсАТ      | — аспартатамінотрансфераза                         | РВД  | — разова вогнищева доза                      |
| АФП       | — альфа-фетопротейн                                | РГЗ  | — рак грудної залози                         |
| БКР       | — базальноклітинний рак                            | РЖМ  | — рак жовчного міхура                        |
| ВДС       | — великий дуоденальний сосочок                     | РЖМП | — рак жовчного міхура і проток               |
| ВПЛ       | — вірус папіломи людини                            | РЕ   | — рак ендометрія                             |
| ГЛЛ       | — гострий лімфоблейкоз                             | РЕА  | — раково-ембріональний антиген               |
| ГМЛ       | — гострий мієлолейкоз                              | РКТ  | — рентгенівська комп'ютерна томографія       |
| ГПДР      | — гастропанкреатодуоденальна резекція              | РЛ   | — рак легень                                 |
| ГТ        | — глутамілтрансфераза                              | РОК  | — рак ободової кишки                         |
| ДПДР      | — дистальна панкреатодуоденальна резекція          | РПЗ  | — рак підшлункової залози                    |
| ДРЛ       | — дрібноклітинний рак легень                       | РПМЗ | — рак передміхурової залози                  |
| ЕПСТ      | — ендоскопічна папілосфінктеротомія                | РПК  | — рак прямої кишки                           |
| ЕРХПГ     | — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія | РС   | — рак стравоходу                             |
| ЖКХ       | — жовчнокам'яна хвороба                            | РСМ  | — рак сечового міхура                        |
| ІГХ-метод | — імуногістохімічний метод                         | РСЧ  | — рак статевого члена                        |
| ІІТ       | — інтраопераційна променева терапія                | РТМ  | — рак тіла матки                             |
| ІПТЕ      | — інтраопераційна променева терапія електронами    | РШ   | — рак шлунка                                 |
| КСГ       | — клініко-статистична група                        | РШМ  | — рак шийки матки                            |
| КТ        | — комп'ютерна томографія                           | РЩЗ  | — рак щитоподібної залози                    |
| ЛГ        | — лімфома Годжкіна                                 | РЯ   | — рак яєчника                                |
| ЛДГ       | — лактатдегідрогеназа                              | СБ   | — стравохід Баррета                          |
| ЛФ        | — лужна фосфатаза                                  | СВД  | — сумарна вогнищева доза                     |
| ЛХС       | — лапароскопічна холангіостомія                    | ТПСА | — тканинний поліпептидспецифічний антиген    |
| МРТ       | — магнітно-резонансна томографія                   | ТПАБ | — тонкогольова пункційна аспіраційна біопсія |
| НГЛ       | — негоджкінська лімфома                            | ТГГ  | — тиреотропний гормон                        |
| НДРЛ      | — недрібноклітинний рак легень                     | ФБС  | — фібробронхоскопія                          |
| ОФЕКТ     | — одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія      | ФГДС | — фіброгастродуоденоскопія                   |
| ПВСШ      | — пухлини верхніх сечових шляхів                   | ФКМ  | — фіброзно-кістозна мастопатія               |
| ПЕТ       | — позитронно-емісійна томографія                   | ХГ   | — хоріонічний гонадотропін                   |
| ПЖП       | — позапечінкові жовчні протоки                     | ХЕПА | — хіміоемболізація печінкової артерії        |
| ПІН       | — простатична інтраепітеліальна неоплазія          | ХЛЛ  | — хронічний лімфоблейкоз                     |
| ПКР       | — плоскоклітинний рак                              | ХМЛ  | — хронічний мієлолейкоз                      |
| ПКФ       | — простатична кисла фосфатаза                      | ЧЧХГ | — черезшкірна черезпечінкова холангіографія  |
| ПРП       | — первинний рак печінки                            | ЧЧХС | — черезшкірна черезпечінкова холангіостомія  |
|           |                                                    | ЕВВ  | — вірус Епштейна—Барр                        |

## ЗАГАЛЬНА І ТЕОРЕТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

### Розділ I

#### ПОНЯТТЯ «ПУХЛИНА». СТАТИСТИКА ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

##### 1.1. ЗЛОЯКІСНА ПУХЛИНА

Численні історичні факти свідчать про те, що пухлинні захворювання супроводжують людей протягом усієї історії існування людства. Про це безпосередньо свідчать викопні скам'янілі рештки черепа первісної людини, яка мешкала у Східній Африці 1 млн років тому, з ознаками саркоми нижньої щелепи, а також письмові (історичні) джерела 2—3-тисячолітньої давнини.

Упровадження термінів «сапсег», «карцинома» пов'язують із Галеном Пергамським (II ст. до н. е.): «Ми часто бачили на грудях жінок пухлину, схожу на канцер (рак, краб). Так само, як у краба, у цієї хвороби є жили (вени), що відходять від неї в інші органи тіла й нагадують клешні...».

##### Поняття «пухлина». Біологічні особливості пухлин

###### *Визначення поняття*

**ПУХЛИНА** — патологічне розростання клітин, що характеризується неконтрольним розмноженням і низкою інших біологічних особливостей, які мають назву «атипізм», синонім анаплазії.

**Атипізм** (від грец. *atypicus* — незвичний, неправильний) — відхилення від норми, що відрізняє пухлинні клітини від нормальних. **Анаплазія** (від грец. *anaplasia* — перетворювати) — наближення до ембріональних клітин; термін упроваджено завдяки подібності пухлинних клітин до ембріональних (інтенсивне розмноження, посилений анаеробний гліколіз). Проте пухлинні клітини не тотожні до ембріональних клітин, оскільки принципово відрізняються від них: не дозрівають, схильні до інвазивного росту в прилеглі тканини з їх руйнуванням тощо. Усі біологічні атипізми можна поділити на два види: характерні для всіх пухлин (доброякісних і злоякісних) і специфічні лише для злоякісних.



*Біологічні особливості, що є загальними для всіх пухлин, — доброякісних і злоякісних*  
*Атипізм розмноження* — безконтрольне розмноження включає:

1) нерегульованість розмноження клітин; прикладом є втрата клітинами властивості гальмувати мітотичний цикл під час контактування одна з одною; ця особливість отримала назву контактного гальмування, притаманного нормальним клітинам, що розмножуються. Гальмування поділу клітин під час їх контактування в нормі одночасно поєднується з припиненням їхнього руху. Рух клітин у поєднанні з їхнім поділом спостерігається у нормі в процесі формування тканин або шарів клітин — в ембріогенезі, у процесі загоєння ран, у тканинній культурі;

2) втрату верхнього ліміту поділу (так званого ліміту Хейфліка); нормальні клітини у клітинній культурі діляться до певної максимальної межі — ліміту (у ссавців спостерігається до 30—50 поділів), після чого гинуть; пухлинні клітини набувають властивості безкінечного поділу, що своєю чергою призводить до *іморталізації* (клітинного безсмертя) — у розумінні безсмертя клітин цього виду, але не у значенні безсмертя окремої клітини. Підтвердженням іморталізації пухлинних клітин є їх безперервне розмноження і ріст протягом багатьох десятиліть у процесі щеплення пухлин від тварини до тварини, наприклад, асцитної карциноми Ерліха у мишей, що перевивається з 1905 р. і донині;

3) невпорядковане розміщення клітин, що діляться, утворюючи багаточарові структури;

4) висока здатність клітин до утворення нових пухлин у разі трансплантації від пухлиноносіїв ізогенним нормальним тваринам.

Атипізм розмноження пухлинних клітин поєднується з *атипізмом диференціювання*, що полягає у частковій або повній інгібіції дозрівання клітин. Він сильно виражений у злоякісних пухлин і слабо (а іноді відсутній) — у доброякісних.

*Атипізм метаболічний і енергетичний* охоплює такі зміни:

а) інтенсивний синтез онкобілків — пухлинних білків, що спричинюють у клітин характерні пухлинні процеси: безконтрольне розмноження, іморталізацію тощо;

б) зменшення синтезу і вмісту гістонів — білків—супресорів синтезу ДНК. Це посилює синтез ДНК- і РНК-матриць, на яких утворюються білки, що своєю чергою сприяє подвоєнню генів, хромосом і білкової клітинної маси, а це — поділ клітин;

в) утворення ембріональних білків, наприклад  $\alpha$ -фетопротейну (АФП);

г) зміна способу утворення енергії — збільшується частка енергії, що утворюється за рахунок гліколізу (анаеробного та аеробного), і відповідно зменшується частка енергії, що утворюється за рахунок тканинного дихання (аеробного окиснення);

г) феномен метаболічних пасток, що полягає у посиленому захопленні та використанні глюкози й амінокислот. Ця особливість забезпечує пухлинні клітини субстратами, необхідними для інтенсивного розмноження й росту.

*Атипізм фізико-хімічний* проявляється збільшенням вмісту в пухлинних клітинах води й калію і зменшенням у них кальцію і магнію. Збільшення вмісту води поліпшує метаболізм і сприяє росту й розмноженню клітин. Зниження рівня каль-

цію зменшує міжклітинну адгезію, що полегшує відокремлення клітин від пухлини та рух їх у прилеглі нормальні тканини, тобто сприяє метастазуванню.

Підвищується негативний заряд поверхні пухлинних клітин за рахунок накопичення на ній негативних радикалів нейрамінової кислоти. Також підвищується електропровідність і знижується в'язкість колоїдів.

**Атипізм функціональний** характеризується зниженням або патологічним посиленням функцій клітин (підвищення синтезу інсуліну інсуломою), або порушенням функції (синтез клітинами раку грудної залози гормону щитоподібної залози — кальцитоніну).

**Атипізм антигенний.** При антигенному атипізмі спостерігається антигенне спрощення складу пухлинних клітин і поява нових антигенів, що сприяє антигенному «маскуванню» пухлинних клітин, «невпізнаванню» їх імунною системою.

### Передракові захворювання

Передракові захворювання — хронічні захворювання, на тлі яких або внаслідок прогресування яких згодом може розвинутиися злоякісна пухлина (анацидний гастрит, хронічна катюзна виразка шлунка — рак шлунка; поліпоз кишок, неспецифічний виразковий коліт — рак товстої кишки тощо).

Залежно від частоти перетворення на рак передракові захворювання поділяють на *облігатні* (за яких рак виникає завжди або дуже часто) і *факультативні* (рідко перетворюються на рак).

#### Поняття про дисплазії

Останнім часом усе частіше використовуються поняття «фонові» і «передракові захворювання». Відомо, що більшою є інтенсивність проліферації, яка виходить за межі функціональних гіперпластичних процесів, і що більшими є патологічні зміни клітинних структур, то вища ймовірність розвитку раку. Цей морфологічний критерій є межею фонових і передракових захворювань. Процес, за якого можна виявити атипову проліферацію і стратифікацію (нашарування, заглиблення) клітинних шарів, називається *дисплазією*.

Отже, дисплазія — морфологічне поняття; її можна виявити шляхом біопсії підозрілої ділянки тканини. Залежно від вираженості ядерної і клітинної атипії розрізняють три ступеня дисплазії (слабкий, помірно виражений і різко виражений), що дає змогу оцінити ступінь ризику й обрати адекватну лікувальну тактику.

## 1.2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Нині проблема раку є однією з найактуальніших соціальних і медичних проблем людства. Щорічно у світі діагностується понад 12,3 млн нових випадків злоякісних пухлин і 7,6 млн випадків смерті від них. Злоякісні пухлини посідають друге рангове місце у структурі смертності населення планети. Показник захворюваності щорічно зростає на 5—10 %. Найпоширенішими пухлинними захворюваннями у 2007 р. були:

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| • рак легені         | — 1,5 (12,2 %) млн; |
| • рак грудної залози | — 1,3 (10,6 %) млн; |
| • рак товстої кишки  | — 1,17 (9,5 %) млн; |
| • рак шлунка         | — 1,07(8,7 %) млн;  |

- рак печінки — 710 (5,8 %) тис.;
- рак передміхурової залози — 783 (6,4 %) тис.;
- рак шийки матки — 555 (4,5 %) тис.;
- рак стравоходу — 529 (4,3 %) тис.

Оскільки рак спричинюється переважно зовнішніми чинниками, показники захворюваності у різних регіонах і країнах суттєво різняться. Це пояснюється відмінністю природних умов і рівня забруднення навколишнього середовища, особливостями харчування і способу життя, тривалістю життя мешканців.

У промислово розвинених країнах із високим рівнем життя, наприклад у США, частіше діагностують рак легені, грудної залози, передміхурової залози, товстої кишки. В Японії і країнах Південно-Східної Азії дуже поширений рак шлунка, що є наслідком особливостей харчування населення. У слаборозвинених країнах тропічної Африки, ендемічних щодо захворюваності на гепатит В і в яких населення харчується зерном, ураженим пліснявими грибами, часто трапляється рак печінки. В Австралії частими є пухлини шкіри, що виникають під впливом надмірного сонячного опромінення.

У північних районах Китаю високий показник захворюваності на рак стравоходу, що пов'язано з особливим мінеральним складом ґрунту й особливостями харчування.

Показник захворюваності населення на злоякісні пухлини вимірюється кількістю нових випадків захворювання на 100 тис. мешканців на рік (онкозахворюваність).

Показник смертності населення від злоякісних пухлин вимірюється кількістю випадків смерті від них на 100 тис. мешканців на рік (онкосмертність).

Поширеність, або показник поширеності, — кількість населення зі злоякісними пухлинами, вимірюється кількістю всіх живих хворих на 100 тис. мешканців на рік (контингенти онкологічних хворих).

У 2012 р. у світі налічувалося понад 25 млн хворих на рак, тривалість життя яких після встановлення діагнозу перевищувала 5 років. В Україні у 2012 р. загальна кількість онкологічних хворих, які перебувають на диспансерному обліку, становила понад 1 млн осіб.

Загальна кількість нових випадків захворювання на онкологічну патологію у 2011 р. в Україні становила 161 414 (захворюваність — 349,4 на 100 тис. населення), кількість померлих від раку — 85 200 осіб (смертність — 184,5 на 100 тис. населення).

### 1.3. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, СМЕРТНІСТЬ, ВИЖИВАНІСТЬ

За останні 100 років за показником захворюваності і смертності онкопатологія перемістилася з десятого місця на друге. За прогнозами ВООЗ, до 2020 р. онкопатологія вийде на перше місце, а за даними Американської асоціації госпіталів, це станеться вже через 5 років.

Показник онкологічної захворюваності зростає у всьому світі, порівняно з 1950 р. він збільшився майже на 50 %, при цьому рак легень і товстої кишки у чоловіків — на 65 %, рак яєчок, передміхурової залози і нирок — на 100 %, а кількість лімфом — більше ніж на 100 %.

За даними ВООЗ, щороку знову захворюють 10 млн осіб. У найближчі 15–20 років кількість хворих на рак зросте до 20 млн, а кількість випадків смерті — до 12 млн. Навіть в економічно розвинених європейських країнах щорічно від онкологічних захворювань помирають 837 тис. осіб і реєструється близько 4 млн нових випадків захворювання.

Кожен 6-й мешканець Землі захворіє на рак, причому 40 % хворих помирають у 1-й рік після встановлення діагнозу.

За даними світової статистики, сьогодні кожні 72 с ця хвороба уражує одну людину і кожні 97 с помирає один онкологічний хворий. Рак є причиною більше ніж 15 % усіх випадків смерті.

Сьогодні виживуваність онкологічних хворих становить усього 26 %.

За прогнозами Міжнародної Агенції з вивчення раку, до 2015 р. планету охопить епідемія онкологічних захворювань.

За останні 5 років показник захворюваності на рак в Україні підвищився на 2,4 %, тобто щорічний приріст показника захворюваності становив 0,6 %. Про це свідчить аналіз динаміки ураження населення злоякісними новоутвореннями на основі персоніфікованої бази даних Національного канцер-реєстру.

В Україні щороку реєструється понад 160 тис. нових випадків злоякісних новоутворень, майже 100 тис. хворих помирають від раку, причому 35 % із них — особи працездатного віку. Станом на 01.01.2011 р. на обліку онкологічних установ перебувало понад 960 тис. онкологічних хворих, у тому числі 5,5 тис. дітей. Кожну годину реєструється понад 20 нових випадків захворювання, а 10 осіб помирають від раку.

За розрахунками фахівців, до 2020 р. кількість тих, хто вперше захворів на рак, в Україні перевищить 200 тис. на рік.

Станом на 01.01.2011 р. показник онкозахворюваності в цілому по Україні становив 363,0 на 100 тис. населення, у м. Севастополі, Кіровоградській, Миколаївській і Запорізькій областях цей показник сягав 374,7—475,8 на 100 тис. населення.

Щодо показників смертності від онкологічних захворювань, то кожен другий-третій онкохворий в Україні помирає в перший рік хвороби, що в 10 разів перевищує аналогічний показник у розвинених країнах.

Онкологічна захворюваність щороку стабільно зростає на 3 %, рак продовжує «молодшати». На онкологічні недуги хворіють понад 1 млн мешканців України.

У 5 % випадків хворі на рак відмовляються від лікування через відсутність фінансів на ліки і високовартісні діагностичні процедури, і ще більша кількість осіб, які підозрюють у себе цю страшну хворобу, не йдуть на обстеження з тих самих причин.

### Етіологія пухлин. Канцерогенез

#### 2.1. СУЧАСНІ ТЕОРІЇ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Злоякісні пухлини відомі людству протягом усієї історії його існування. Ще в стародавні часи здійснювалися спроби пояснити причину їх виникнення. Наукові теорії походження злоякісних пухлин з'явилися наприкінці XVIII ст. Започаткував це англійський лікар Парсивел Потт, який у 1775 р. описав рак калитки у сажотрусів. Так виникла *теорія хімічного канцерогенезу*.

Конгейм запропонував *теорію ембріональних зародків*. Наприкінці XIX ст. Рудольф Вірхов запропонував *теорію хронічного подразнення*, згідно з якою тривале подразнення і хронічна травма призводять до виникнення пухлин.

Рібберт об'єднав теорії Конгейма і Вірхова, вважаючи, що пухлини виникають з ембріональних елементів, що потрапили в несприятливі умови існування (рубцева тканина).

*Теорія «організаторів» Шнесмана:* у природі існують речовини з групи стеринів, що впливають на розвиток ембріона, регенерацію і метаболізм тканин. Ці речовини спричиняють виникнення пухлин.

*Теорія біологічного відхилення.* Підґрунтям цієї теорії стала наявність у пухлинних клітинах атипових асиметричних мітозів. Вважалося, що спонтанна мутація клітини призводить до її нестримного росту через вихід її або групи клітин з-під регуляторного впливу організму.

*Теорія Фішера — Вазельса.* Пухлини походять з регенераційної тканини (на місці передракового захворювання, хронічного запалення), яка дуже чутлива до різних впливів, що порушують обмін клітини, тонкі клітинні структури. Починається її мутація, що призводить до нестримного росту. Пошкодження можуть слугувати як зовнішні, так і внутрішні чинники.

У 1946 р. Зільбер запропонував *вірусну теорію*, а згодом — *вірусогенетичну*. Суть її полягає в інтеграції онкогенного вірусу в геном клітини, що й призводить до її пухлинної трансформації.

Таким чином, ці теорії виникнення раку ґрунтувалися на дії різних бластомогенних факторів і лягли в основу сучасних концепцій походження злоякісних пухлин.

Злоякісна трансформація як окремий випадок зміни спадковості клітини — це багатоетапний процес функціональної перебудови генетичного апарату, який може бути індукований різними факторами.

#### *Мутаційна теорія раку*

Основні віхи в розвитку мутаційної теорії канцерогенезу:

- 1914 р. — німецький біолог Теодор Бовери висловив припущення, що порушення у структурі хромосом можуть призводити до виникнення раку.

- 1927 р. — Герман Мюллер виявив, що іонізуюче випромінювання спричинює мутації.
- 1951 р. — Мюллер запропонував теорію, згідно з якою за злоякісну трансформацію клітин відповідають мутації.
- 1971 р. — Альфред Кнудсон пояснив відмінності в частоті спадкової і неспадкової форм раку сітківки (ретинобластоми) тим, що для мутації в гені RB повинні бути зчеплені обидва його алеля, причому одна з мутацій має бути успадкованою.
- на початку 80-х років XX ст. було показано перенесення трансформованого фенотипу за допомогою ДНК від злоякісних клітин (спонтанно і хімічно трансформованих) і пухлин у нормальні. Фактично з'явився перший прямий доказ того, що ознаки трансформації закодовані в ДНК.
- 1986 р. — Роберт Вейнберг уперше ідентифікував ген-онкосупресор.
- 1990 р. — Берт Фогельштейн і Ерік Ферон опублікували карту послідовних мутацій, що асоціюються з раком прямої кишки. Одним із досягнень молекулярної медицини 90-х років минулого століття став доказ того факту, що рак є генетичним мультифакторним захворюванням.
- 2003 р. — кількість ідентифікованих генів, що асоціюються з раком, перевищило 100 і продовжує швидко зростати.

### Протоонкогени і гени-супресори

Прямим доказом мутаційної природи раку можна вважати відкриття протоонкогенів і генів-супресорів, зміна структури й експресії яких за рахунок різних мутаційних подій, у тому числі й точкових мутацій, призводить до злоякісної трансформації.

Відкриття клітинних протоонкогенів уперше було здійснено за допомогою високоонкогенних вірусів (ретровірусів), що містять РНК і мають у складі свого геному трансформуючі гени. Молекулярно-біологічними методами встановлено, що ДНК нормальних клітин різних видів еукаріот містить послідовності, гомологічні вірусним онкогенам, які дістали назву протоонкогенів. Перетворення клітинних протоонкогенів на онкогени може відбуватися внаслідок або мутацій кодуючої послідовності протоонкогену, що призведе до утворення зміненого білкового продукту, або підвищення рівня експресії протоонкогену, після чого в клітині збільшується кількість білка. Протоонкогени, будучи нормальними клітинними генами, мають високу еволюційну консервативність, що свідчить про участь їх у життєво важливих клітинних функціях.

Точкові мутації, що призводять до перетворення протоонкогенів на онкогени, вивчені на прикладі активації протоонкогенів родини RAS. Ці гени, вперше клоновані з пухлинних клітин людини при раку сечового міхура, відіграють важливу роль у регуляції проліферації клітин як у нормі, так і при патології. Гени родини RAS є групою протоонкогенів, що найчастіше активуються у разі пухлинного переродження клітин. Мутації одного з генів HRAS, KRAS2 або NRAS виявляють приблизно у 15 % випадків злоякісних новоутворень людини. У 30 % клітин аденокарциноми легені і у 80 % клітин пухлини підшлункової залози виявляється мутація в онкогені RAS, що асоціюється з негативним прогнозом перебігу захворювання.

Однією з двох гарячих точок, мутації яких призводять до онкогенної активації, є 12-й кодон (кодон — одиниця генетичного коду). В експериментах щодо



спрямованого мутагенезу показано, що заміна у 12-му кодоні гліцину на будь-яку амінокислоту, окрім проліну, призводить до появи у гена трансформуючої здатності. Друга критична ділянка локалізується навколо 61-го кодону. Заміна глутаміну в положенні 61 на будь-яку амінокислоту, окрім проліну і глутамінової кислоти, також призводить до онкогенної активації.

Антионкогени, або гени—супресори пухлин, — це гени, наявність продукту яких пригнічує утворення пухлини. У 80—90-х роках ХХ ст. виявлено клітинні гени, що здійснюють негативний контроль клітинної проліферації, тобто перешкоджають вступу клітин у поділ і виходу з диференційованого стану. Втрата функції цих антионкогенів спричинює неконтрольовану клітинну проліферацію. Завдяки своєму протилежному щодо онкогенів функціональному призначенню вони були названі антионкогенами, або генами—супресорами злоякісності. На відміну від онкогенів, мутанти алеля генів-супресорів рецесивні. Відсутність одного з них за умови, що другий нормальний, не призводить до зняття інгібіції утворення пухлини.

Таким чином, протоонкогени і гени-супресори утворюють складну систему позитивно-негативного контролю клітинної проліферації і диференціювання, а злоякісна трансформація реалізується через порушення цієї системи.

## 2.2. ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РАКУ

Усі фактори, що спричиняють пухлини в людини і тварин, називають канцерогенними; синоніми — канцерогени (від лат. *cancer* — рак) або бластомогени (від грец. *blastoma* — пухлина). Фактори, що потенціюють дію канцерогенів, але самі не спричиняють виникнення пухлин, називають коканцерогенами. Канцерогени, що діють разом, називають синканцерогенами. Процес виникнення пухлин називають канцерогенезом, або бластомогенезом.

Усі відомі канцерогенні фактори поділяють на три основні групи: хімічні, біологічні і фізичні. Відповідно до цих груп історично склалися основні теорії про причини утворення пухлин: хімічна, біологічна і фізична, що спочатку діяли нарізно і протистояли одна одній. Проте з накопиченням фактів і знань поступово з'ясувалося, що вони взаємодоповнюють одна одну.

## 2.3. КАНЦЕРОГЕНИ: ХІМІЧНІ, ФІЗИЧНІ, БІОЛОГІЧНІ

Нині вивчено близько 7 тис. речовин, з яких 1500 визнано канцерогенами. Усього ж відомо близько 1,2 млн різних хімічних сполук і щорічно синтезуються кілька тисяч нових. У продажу є близько 60 тис. хімічних засобів.

Усі канцерогенні речовини можуть бути класифіковані на види за низкою ознак.

1. За початковою канцерогенною активністю: *преканцерогени* (проканцерогени) і *кінцеві* («справжні») канцерогени. Преканцерогени — речовини, початкові молекули яких не мають канцерогенних властивостей, але їх набувають інтермедіати: епоксиди, діолепоксиди, вільні радикали, алкілувальні сполуки тощо. Переважна більшість канцерогенних речовин належить до преканцерогенів. Перетворення преканцерогенів на активні інтермедіати — кінцеві канцерогени — здійснюється,

як це не дивно, під впливом системи захисних неспецифічних мікосомальних оксидаз, функцією яких є знешкодження ксенобіотиків (чужорідних речовин). А отже, виникає питання про біологічну доцільність цього «дивного» явища. Можливо, воно є наслідком недосконалого функціонування системи захисних оксидаз.

Кінцеві канцерогени — речовини, початкові молекули яких мають канцерогенні властивості. Таких речовин мало. До них зокрема належать алкілувальні сполуки: урацилілприт, пропіолактон, пропансултон.

**2. За локалізацією канцерогенного ефекту:** а) *місцево діючі канцерогенні речовини* зумовлюють пухлини на місці первинної дії; до них належать поліароматичні вуглеводні (ПРАВ), наприклад, бенз(а)пірен (БП), метилхолантрен, 7,12-диметилбензантрацен (ДМБА) тощо; потрапляючи на шкіру, спричинюють папіломи і рак шкіри (наприклад, рак шкіри калитки у сажотрусів, описаний П. Поттом у 1774 р.); у разі введення під шкіру — саркому; у разі імплантації в нирку — саркому чи рак нирки; б) *віддалено (резорбтивно) діючі канцерогенні речовини* призводять до появи пухлини на відстані від місця первинної дії. Наприклад, аміноазосполуки (ортоаміноазотолуол, диметиламіноазобензол) незалежно від шляху введення спричинюють пухлини печінки (гепатоми); в) *канцерогенні речовини змішаної дії* — розвиток пухлини як на місці первинного впливу, так і на відстані від нього. Поділ канцерогенних речовин за місцем локалізації канцерогенного ефекту певною мірою є умовним.

**3. За кількістю органів, що уражуються,** канцерогенні речовини поділяють на *моноорганотропні*, що спричинюють пухлину одного органа (наприклад, ортоаміноазотолуол, диметиламіноазобензол — пухлини печінки; 3 (або 2) нафтиламін — пухлини сечового міхура), і *мультиорганотропні*, що спричинюють пухлини різних органів (наприклад, діетилнітрозоамін — пухлини печінки, стравоходу тощо).

**4. За походженням** розрізняють *екзогенні* канцерогенні речовини, що утворюються й існують у навколишньому середовищі; *ендогенні*, що утворюються в організмі; та *«напівекзогенні»*, що утворюються в організмі за певних умов із попередників, які надходять іззовні. До ендогенних канцерогенних речовин належать деякі гормони у великих дозах (наприклад, фолікулін), похідні амінокислоти триптофану (індол, тріоксидантранілова кислота), вільні радикали й пероксиди, жовчні кислоти й холестерин (слабкі канцерогени або коканцерогени).

Основними представниками екзогенних канцерогенних речовин є поліароматичні вуглеводні, ароматичні аміни, діазосполуки тощо.

**5. За хімічною природою** канцерогенні речовини належать до різних класів хімічних сполук — від простих металів (хром, берилій, кобальт) і хімічно інертних пластмас (фторопласт, поліетилен) до нітрозоамінів, перекисів тощо.

Ці дані свідчать, що не існує жодної «специфічної хімічної структури», яка є монопольним носієм канцерогенних властивостей.

### **Екологічні аспекти циркуляції канцерогенів у навколишньому середовищі**

Видатний український онколог А.І. Гнатишак зазначав, що під час оцінювання можливої канцерогенної дії хімічної сполуки слід брати до уваги ступінь її поширення в навколишньому середовищі, а це впливає на тривалість дії певного агента. Наприклад, метилхолантрен або диметиламінобензол — надзвичайно активні

хімічні канцерогени, які використовують у лабораторіях для відтворення експериментальних пухлин, поза лабораторією їх не використовують. Хімічні канцерогени мають більш універсальне поширення. До останніх належать 3-,4-бенз(а)пірен, ДДТ, майже всі інсектициди, гербіциди, фунгіциди, мінеральні й азотні добрива.

Бензпірен, будучи одним із найактивніших канцерогенів, що потрапляє в організм під час куріння тютюну, з вихлопними газами, заводським димом у разі неповного згоряння палива, є не тільки у повітрі, ґрунті й воді. Він міститься також у копчених і пересмажених продуктах, багатьох продуктах рослинного походження, з якими потрапляє в організм тварин і молоко.

Азбест — один із найпоширеніших фізичних канцерогенів, що призводить до розвитку раку легень, пухлин очеревини, шлунка, матки. Його широко використовують у Росії, Україні та країнах третього світу для виробництва вогнетривких тканин, у будівництві. У зв'язку з його канцерогенною активністю у багатьох розвинених країнах застосування азбесту заборонено (у країнах Європейського Союзу — з 2005 р.).

### Фізичні канцерогени

#### *Сонячна й ультрафіолетова радіація*

За поширеністю на Землі й частотою контактування з людиною надмірна сонячна радіація є фізичним канцерогеном № 1. Підтвердженням того, що носієм канцерогенного впливу сонячної радіації є ультрафіолетові промені, є досліді на білих пацюках із тривалим і інтенсивним впливом ультрафіолетових променів у чистому вигляді із довжиною хвилі 280—340 нм — тип В (Бірд і співавт., 1936). Унаслідок цих дослідів саркома і карцинома шкіри виникли у 40 % білих пацюків.

Опіки і рак шкіри частіше уражують світлошкірих осіб (з I і II фенотипами шкіри за Фітспатриком), блакитно- й сірооких блондинів або рудоволосих із ластовинням і пігментними невусами, аніж темношкірих. У США особи європеїдної раси частіше хворіють на рак шкіри, аніж негроїдної. Одним із доведених факторів ризику розвитку раку шкіри або меланоми вважається наявність трьох сонячних опіків шкіри протягом життя.

У 2010 р. ВООЗ офіційно заявила, що регулярне відвідування солярію підвищує ризик розвитку меланоми шкіри на 75 %.

#### *Іонізуюча радіація*

До іонізуючої радіації належать: рентгенівське випромінювання — квантове електромагнітне з довжиною хвилі від 250 до 0,025 А°;  $\alpha$ -випромінювання — потік позитивно заряджених ядер гелію, що мають високу іонізуючу, але малу проникну властивість;  $\beta$ -випромінювання — потік електронів, що мають високу проникну, але низьку іонізуючу властивість;  $\gamma$ -випромінювання — квантове електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі меншою, аніж у рентгенівського випромінювання. Потік нейтронів — електрично нейтральних часточок, дещо більших, ніж ядра водню, — має високу проникну здатність і, зіштовхуючись з атомами різних речовин, спричинює вторинне  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -випромінювання.

Рентгенівські промені можуть бути причиною пухлин в експериментальних тварин і людини. Загальне опромінення мишей дозою 200—800 Р через 12—17 міс. спричинює розвиток пухлин яєчників, лімфоми загруднинної залози, лейкозу. У людей рентгенівські промені можуть бути причиною так званого професійного і

ятрогенного променевого раку. Прикладами професійного раку є рак шкіри і лейкоз у рентгенологів.

Ятрогенні пухлини виникають після лікарського лікування (ятро — лікар). Прикладами ятрогенних пухлин є описані у спеціальній літературі нові випадки злоякісних пухлин в онкохворих із злоякісними лімфомами, що одержували цитостатичну або променеву терапію; лейкоз, що виник в осіб, які одержували променеве лікування з приводу анкілозуючого спондиліту; рак грудної залози, що виник у хворих на туберкульоз; рак щитоподібної залози після багаторазових (до 100 разів) рентгенівських обстежень тощо.

### **Радіоактивні речовини**

Радій, радіоактивні ізотопи —  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$  та ін., що випромінюють різні види іонізуючих променів, можуть бути причиною пухлин у тварин і людей. Так,  $^{90}\text{Sr}$  у разі парентерального введення спричинює остеосаркому,  $^{32}\text{P}$  у разі введення в шлунок мишей — рак шлунка, лейкози, остеосаркому. Радіоактивний йод  $^{131}\text{I}$ , що вибірково накопичується у щитоподібній залозі, призводить до виникнення раку залози. Прикладом професійної пухлини, спричиненої радіоактивним ізотопом, є саркома, що виникла у великої кількості японських робітниць, які наносили на циферблати годинників люмінесцентну радіоактивну фарбу.

### **Інші потенційно канцерогенні фізичні фактори**

**Повторні опіки** спричинюють так званий рак кантрі в індійців, які мешкають у північних регіонах Індії. Вони використовують для зігрівання в холодну пору глиняні горшки, наповнені гарячим вугіллям. Їх носять під олягом на животі в особливих мішечках, що зумовлює повторні слабкі опіки і згодом рак.

**Повторні опіки, спричинені гарячими напоями і їжею**, ймовірно можуть стати причиною раку стравоходу.

**Механічна травма.** Повторна слабка механічна травма погано підігнаними зубними протезами є потенційною причиною раку слизової оболонки ротової порожнини.

## **Біологічні причинні фактори: онковіруси**

Онковірус (від грец. *ὄνκος* — пухлина і лат. *virus* — отрута) — вірус, що спричинює пухлини. Онковіруси, як і інфекційні віруси, складаються з центрально або ексцентрично розміщеного нуклеотиду, утвореного нуклеїновою кислотою (ДНК і РНК), і капсиду — білкової оболонки, що його оточує. Розміри онковірусів коливаються від 40 до 225 нм. Розмноження вірусів відбувається внутрішньоклітинно шляхом реплікації (подвоєння) нуклеїнової кислоти і синтезу капсидного білка з подальшим збиранням їх у вірусну часточку, так званий віріон. Нуклеїнові кислоти вірусів мають дволанцюгову структуру в ДНК-вірусах і зазвичай одноланцюгову — у РНК-вірусах. Винятком є РНК-вірус Рауса, що спричинює курячу саркому. Проникнення вірусів у клітини починається зі взаємодії їх з рецепторами поверхні клітин, після чого скидається капсид і в клітину проникає їхня нуклеїнова кислота.

### **Види онковірусів за нуклеїновою кислотою, що міститься в них**

1. **РНК-віруси**; синоніми: онкорнавіруси (від грец. *oncos* — пухлина, англ. *RNA* — *ribonucleus acid* (рибонуклеїнова кислота) і лат. *virus* — отрута); ретровіруси (від лат. *retros* — зворотний), що вказує на наявність зворотної транскриптази (ревер-

тази — РНК-залежної ДНК-полімерази), за допомогою якої на вірусних РНК-генах відбувається синтез їх ДНК-копій — так звана зворотна (непряма) транскрипція (списування) спадкової інформації.

Найважливішими серед онкогенних ретровірусів є віруси лейкозно-саркоматозного комплексу, що спричиняють у птахів і ссавців саркому і лейкоз. До них належать вірус саркоми Рауса, вірус лейкозу птахів, вірус Біттнера (він же «фактор молока»), що зумовлює рак грудної залози у мишей тощо.

2. *ДНК-онковіруси.* Найважливішими серед них є віруси групи папова. Назва папова походить від поєднання перших складів назв трьох вірусів: а) папіломи Шоупа у кролів; б) поліоми у мишей і вакуолізуючого вірусу SV-40 у мавп; в) вірус Люкке, що спричинює аденокарциному нирок у леопардних жаб; вірус Епштейна—Барр. Доведено, що він зумовлює лімфому Беркитта, що перебігає як ендемія серед дітей із країн центральної Африки. Вважають, що із цим вірусом пов'язаний розвиток назофарингеальної карциноми в людини.

*Пухлини людини, що ймовірно спричинені вірусами:*

1. Рак слизової оболонки шийки матки (зумовлений папіломавірусом).
2. Деякі форми Т-клітинного лімфолейкозу дорослих.
3. Конділома статевих органів.
4. Папілома гортані.
5. Контагіозний моллюск.
6. Африканська лімфома Беркитта.
7. Назофарингеальний рак.

Слід пам'ятати і про вплив шкідливих звичок на виникнення раку. Так, куріння щорічно забирає життя близько 5 млн осіб, що становить 12 % усіх смертей на Землі. Ураховуючи це, на 56-й Асамблеї ВООЗ одностайно прийнято Рамкову конвенцію про боротьбу з курінням, що набрала чинності 28 лютого 2005 р. Тепер усім державам — членам ВООЗ доручено накласти обмеження на рекламу і продаж тютюну. Інформація про шкідливість куріння буде розміщена принаймні на третині площі кожної пачки цигарок. Там же будуть надруковані зображення легень курця.

Отже, незважаючи на різноманіття екзо- й ендогенних факторів потенційно канцерогенної дії, нині встановлено й подано до переліку ВООЗ основні причини виникнення злоякісних пухлин у людини:

- |                                    |          |
|------------------------------------|----------|
| • куріння                          | — 30 %;  |
| • особливості харчування           | — 35 %;  |
| • інфекційні захворювання          | — 10 %;  |
| • професійні фактори               | — 4—5 %; |
| • іонізуюче опромінення            | — 4—5 %; |
| • репродуктивні фактори            | — 4—5 %; |
| • низька фізична активність        | — 4—5 %; |
| • ультрафіолетове опромінення      | — 2—3 %; |
| • алкоголь                         | — 2—3 %; |
| • забруднення атмосферного повітря | — 1—2 %. |

Отже, переважна більшість випадків виникнення раку пов'язана не з гіпотетичними «екологічними факторами», а з конкретними побутовими чи виробничими причинами. При цьому майже у 70 % випадків рак виникає унаслідок куріння, неправильного харчування і зловживання алкоголем, тобто зумовлений способом життя.

## 2.4. МЕХАНІЗМИ І ФАЗИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

### Фази злоякісної трансформації клітини

Уперше гіпотезу про багатостадійність канцерогенезу сформулював I. Foulds (1976), згідно з якою розрізняють три його фази: **ініціація**, **промоція**, **прогресія**, які послідовно переходять одна в одну.

**Ініціація** — початкова фаза канцерогенезу, яка полягає у трансформації клітин зі спадково закріпленими властивостями: імортальністю, блокованим термінальним диференціюванням, здатністю до промоції.

Як уже згадувалося раніше, будь-який канцерогенний фактор діє на генетичний апарат клітини, відповідальний за розмноження, диференціювання і спадковість.

Кожна клітина у ядрі має регулюючі білки, які можуть зупиняти нерегульований ріст. Це так звані супресорні гени (наприклад, p53). У разі мутації їх і втрати здатності продукувати відповідні білки гальмування клітина починає неконтрольовано ділитися. Мутація або навіть незначна зміна форми молекули призводить до того, що білок втрачає здатність виконувати свою супресивну функцію. Мутації p53 виявлені при багатьох солідних пухлинах. На щастя, більшість клітин, що перебували під дією канцерогенів і зазнали внаслідок цього мутації, гинуть. Для того щоб утворилася пухлина, ініційована пухлина повинна поділитися кілька разів, закріпивши таким чином генотип і передавши його дочірнім клітинам. Вважають, що, якщо на клітину, яка пройшла фазу ініціації, припиняється вплив канцерогену, розвиток клітини і поділ надалі також припиняються.

**Промоція** — наступна фаза канцерогенезу. Для генетичного закріплення набутих у фазі ініціації якостей повинна відбутися реплікація ушкодженої клітини до того, як ці ушкодження будуть відновлені. Унаслідок подальшої дії на клітину певних факторів-промоторів вона проходить кілька поділів і набуває властивості імортальності — безсмертя. За промоторів можуть слугувати не тільки хімічні сполуки екзогенного походження, а й ендогенні (гормони, жовчні кислоти тощо). У разі припинення дії промоторів настає зворотний процес канцерогенезу.

**Прогресія** — третя фаза канцерогенезу, під час якої пухлина в процесі росту набуває більш злоякісних властивостей, спрощуються структура і функції її клітин. Прогресія пухлини зумовлена гетерогенністю популяції пухлинних клітин і їх генетичною нестабільністю, що призводить до додаткових мутацій, унаслідок яких клітини втрачають здатність до диференціювання і виконання своїх нормальних функцій, тобто відбувається «еволюція» від поганого до гіршого.

У процесі прогресії знижується диференціювання клітин, унаслідок чого на підставі лише мікроскопічного дослідження іноді неможливо визначити її органну належність.

Завершуючи питання етіології і патогенезу, необхідно підкреслити, що пухлина виникає внаслідок поєднання двох найважливіших факторів — генетичного і фактора середовища (модифікуючого). Максимальний ризик розвитку злоякісних пухлин виникає у разі збігу обох факторів.

За відсутності модифікуючих впливів екзогенних чи ендогенних факторів, навіть за наявності генетичної схильності пухлини не виникають. Але навіть за відсутності генетичної схильності, проте в разі максимального впливу на організм факторів середовища розвиток пухлини можливий.

## 2.5. ОСНОВНІ ПЕРІОДИ І ТРИВАЛІСТЬ ПУХЛИННОГО РОСТУ: ДОКЛІНІЧНИЙ ПЕРІОД, РАННІЙ РАК, КЛІНІЧНИЙ ПЕРІОД

Пухлини ростуть тривалий час (близько 3—8 років) залежно від інтенсивності поділу клітин, що опосередковано вказує на ступінь злоякісності пухлини і вимірюється тривалістю *періоду подвоєння пухлинної маси* (60—160 днів для дуже злоякісних пухлин, 200—300 — для менш злоякісних). Приблизно через 20 подвоєнь пухлина досягає розміру 1 мм<sup>3</sup> (10<sup>6</sup> клітин), через 30 подвоєнь — 1 см<sup>3</sup> (10<sup>9</sup> клітин) — доклінічний період розвитку пухлини. Найчастіше первинне пухлинне вогнище виникає шляхом трансформації будь-якої однієї клітини, хоча можлива і мультицентричність цього процесу. Розмноження ракових клітин відбувається за геометричною прогресією, і через 30 подвоєнь пухлина досягає діаметра 1 см (1 млрд клітин), тобто розміру, що дає змогу діагностувати її. Після 40 подвоєнь маса пухлини становить 1—1,5 кг і є смертельною для хворого. Отже, на доклінічну фазу розвитку пухлини припадає 3/4, а на клінічну — 1/4 усього терміну існування пухлини. Тому для діагностики і лікування хворого у клінічній фазі залишається відносно невеликий проміжок часу (остання 1/4), а отже, для підвищення ефективності лікування необхідне активне виявлення раку на ранніх стадіях його розвитку.

Важливе значення має поняття «ранній рак», тобто рак, що не виходить за межі слизової оболонки і майже не дає метастазів. Радикальне хірургічне видалення такої пухлини сприяє повному вилікуванню. Для пухлин, що походять із покривного епітелію шкірного типу (слизова оболонка губ і ротової порожнини, стравоходу, гортані, бронхів, шийки матки, анальної частини прямої кишки), раннім раком є карцинома *in situ*.

Поняття «ранній рак» не тотожне поняттю «мінімальний», або «малий» рак. Розміри пухлини в цьому разі не мають значення, принципово важливим моментом є відсутність інвазивного росту і регіонарних метастазів. Так, карцинома *in situ* шлунка, що є прикладом раннього раку, може займати площу до 10 см у діаметрі; метастази зазвичай відсутні, віддалені наслідки сприятливі. З іншого боку, дуже мала злоякісна пухлина шлунка може мати інвазивні властивості і бути джерелом численних метастазів.



# КЛІНІЧНА І МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

### 3.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА СТАДІЯМИ

Поділ пухлин за стадіями процесу ґрунтується на тому, що при локалізованих пухлинах відсоток виживаності є вищим, аніж при ураженнях, які поширюються за межі органа. Ці стадії часто зараховують до «ранніх» або «пізніх», розуміючи під цим послідовний розвиток пухлини у часі.

Насправді ж стадія процесу на момент установлення діагнозу може відображати не тільки поширеність і темп росту пухлини, а й її тип і співвідношення організму з пухлиною.

Єдиний підхід до опису і документації про поширення пухлин потрібний для планування лікування, формулювання прогнозу, оцінювання результатів лікування, обміну інформацією між медичними установами, стимулювання досліджень раку надалі.

Основною метою класифікації злоякісних пухлин за поширеністю процесу є розроблення методики єдиного способу подання клінічних результатів.

Класифікації можуть бути різноманітними: за локалізацією пухлини; за клінічною або патологічною поширеністю пухлинного процесу; за тривалістю симптомів або ознак; за статтю і віком хворих; за гістологічною будовою; за злоякісністю.

Перераховані критерії впливають на прогноз захворювання, але повністю не оцінюють його. З 1956 р. прийнято загальне групування пухлин за чотирма стадіями розвитку, яке для деяких локалізацій раку видозмінювалося і доповнювалося підстадіями залежно від конкретних умов. Стадію позначають римською цифрою (0, I, II, III, IV), яка вказує на розміри і поширеність злоякісної пухлини в організмі.

Тепер у клінічній онкології стадійність встановлюють на основі оцінювання ступеня поширення пухлини за системою TNM. У міжнародній класифікації за системою TNM кодують такі категорії: T (tumor) — первинна пухлина, N (nodulus) — метастази у регіонарні лімфатичні вузли, M (metastasis) — метастази у віддалені органи.

### 3.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА СИСТЕМОЮ TNM

Для класифікації злоякісних пухлин у Франції була розроблена система TNM (Р. Деноїх, 1952). У 1962 р. ВООЗ затвердила систему TNM як Міжнародну класифікацію пухлин. З поглибленням уявлень про закономірність пухлинного росту система TNM редагується і переглядається.

Використання уніфікованої класифікації всіма онкологічними установами — необхідна умова для адекватного порівняння клінічних матеріалів і оцінювання результатів лікування.

Користуючись усіма статистичними розробками, потрібно враховувати відмінності за поширеністю, що наведена у класифікаціях у різні роки. У наукових працях прийнято вказувати рік і версію класифікації за поширеністю.

### Загальні правила системи TNM

Система TNM, прийнята для характеристики анатомічної поширеності ураження, ґрунтується на трьох компонентах:

**T** — поширеність первинної пухлини;

**N** — відсутність або наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і ступінь їх ураження;

**M** — наявність або відсутність віддалених метастазів.

До цих трьох компонентів додаються цифри, що свідчать про поширеність злоякісного процесу:  $T_0, T_1, T_2, T_3, T_4, N_0, N_1, N_2, N_3, M_0, M_1$ .

#### *Загальні правила, що їх застосовують для всіх локалізацій пухлин*

1. Діагноз завжди має бути гістологічно підтверджений; якщо його не встановлено, такі випадки описуються окремо.

2. При кожній локалізації описуються дві класифікації:

а) клінічна (TNM або cTNM), що ґрунтується на результатах клінічного, рентгенологічного, ендоскопічного обстеження, біопсії, хірургічних методів обстеження і низки додаткових методів;

б) патоморфологічна (постхірургічна, патогістологічна (pTNM)), що ґрунтується на результатах обстеження до початку лікування, на доповнених або змінених на основі відомостей, отриманих під час хірургічного втручання чи під час дослідження матеріалу, взятого в ході оперативного втручання.

3. Після визначення категорій T, N, M і pT, pN, pM може здійснюватися групування за стадіями.

Встановлений ступінь поширеності пухлинного процесу за системою TNM або за стадіями повинен залишатися у медичній документації без змін.

Клінічна класифікація особливо важлива для вибору й оцінювання методів лікування, тоді як патологічна дає змогу отримувати найточніші дані для прогнозу й оцінювання віддалених наслідків лікування.

4. Якщо є сумнів щодо правильності визначення категорій TNM, треба обрати нижчу (тобто менш поширену) категорію. Це стосується також групування за стадіями.

5. У разі множинних синхронних злоякісних пухлин в одному органі класифікація створюється на оцінюванні пухлини за найвищою T-категорією, а множинність і кількість пухлин вказується додатково  $T_{2(m)}$  або  $T_{3(5)}$ . У разі виникнення синхронних білатеральних пухлин парних органів кожна пухлина класифікується окремо. При пухлинах щитоподібної залози, печінки, нефробластомах, нейриномах множинність є критерієм T-категорії.

**Клінічна класифікація TNM**

Для опису пухлинного процесу за класифікацією TNM завжди користуються такими загальними принципами:

**T — первинна пухлина**

- $T_x$  — оцінити розміри і місцеве поширення первинної пухлини неможливо.
- $T_0$  — первинна пухлина не визначається.
- $T_{is}$  — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*).
- $T_{1-2}$  — пухлина в межах (стінки) органа.
- $T_3$  — пухлина виходить на поверхню органа.
- $T_4$  — пухлина поширюється на прилеглі тканини.

**N — регіонарні лімфатичні вузли**

- $N_x$  — недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів.
- $N_0$  — немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.
- $N_1, N_2, N_3$  — відображують різні ступені ураження регіонарних лімфатичних вузлів метастазами або їхню кількість.

*Примітка:* пряме поширення первинної пухлини у лімфатичні вузли класифікується як метастатичне ураження. Метастази в будь-які не регіонарні лімфатичні вузли класифікують як віддалені.

**M — віддалені метастази**

- $M_x$  — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів.
- $M_0$  — немає ознак віддалених метастазів.
- $M_1$  — є віддалені метастази.

Залежно від локалізації метастазів категорія  $M_1$  може бути доповнена такими символами:

|                  |     |                 |     |
|------------------|-----|-----------------|-----|
| Легені           | PUL | Кістковий мозок | MAR |
| Кістки           | OSS | Плевра          | PLE |
| Печінка          | HEP | Очеревина       | PER |
| Головний мозок   | BRA | Шкіра           | SKI |
| Лімфатичні вузли | LYM | Інші            | OTH |

**Деталізація TNM**

Деталізація основних категорій використовується у разі необхідності точнішого опису процесу ( $T_{1a}, T_{1b}$  або  $N_{2a}, N_{2b}$ ).

**Патогістологічна класифікація pTNM****pT — первинна пухлина**

- $pT_x$  — первинна пухлина не може бути оцінена гістологічно.
- $pT_0$  — під час гістологічного дослідження ознак первинної пухлини не виявлено.

$pT_s$  — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*).

$pT_1$ ,  $pT_2$ ,  $pT_3$ ,  $pT_4$  — гістологічно підтверджено ступінь поширення первинної пухлини.

#### **$pN$ — регіонарні лімфатичні вузли**

$pN_x$  — регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені.

$pN_0$  — метастази у регіонарні лімфатичні вузли відсутні.

$pN_1$ ,  $pN_2$ ,  $pN_3$  — гістологічно підтверджено підвищення ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

*Примітка:* пряме поширення первинної пухлини у лімфатичні вузли класифікується як метастатичне ураження. Якщо розмір ураженого метастазами лімфатичного вузла є критерієм для визначення  $pN$ , як, наприклад, при раку грудної залози, оцінюються тільки уражені лімфатичні вузли, а не вся група.

#### **$pM$ — віддалені метастази**

$pM_x$  — наявність віддалених метастазів не може бути визначена мікроскопічно.

$pM_0$  — під час мікроскопічного дослідження віддалені метастази відсутні.

$pM_1$  — під час мікроскопічного дослідження підтверджені віддалені метастази.

### **Гістопатологічне диференціювання G**

$G_x$  — ступінь диференціювання не може бути встановлений.

$G_1$  — високий ступінь диференціювання.

$G_2$  — середній ступінь диференціювання.

$G_3$  — низький ступінь диференціювання.

$G_4$  — недиференційовані пухлини.

## **3.3. МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИН**

В основу Загальної номенклатури пухлин людини (ВООЗ, 1959) були покладені гістогенетичний і локалізаційний принципи з урахуванням клінічного перебігу захворювання. Згодом було створено розширену номенклатуру пухлин, яка стала основою класифікації пухлин ВООЗ. У рамках класифікацій ВООЗ є класифікація за системою TNM.

### **Принципи морфологічної класифікації**

На підставі гістогенетичного принципу виділено 7 груп пухлин.

1. Епітеліальні пухлини без специфічної локалізації (органонеспецифічні).
2. Пухлини екзо- і ендокринних залоз, а також епітеліальних покривів (органонеспецифічні).
3. Мезенхімальні пухлини.
4. Пухлини меланінотворювальної тканини.
5. Пухлини нервової системи й оболонки мозку.

6. Пухлини системи крові.

7. Тератоми.

З точки зору прогнозу всі пухлини поділяють на 2 великі групи — доброякісні і злоякісні.

- **Доброякісні** — мають такі ознаки:
  - оточені капсулою;
  - експансивний ріст;
  - високодиференційована структура;
  - мало мітозів;
  - повільно ростуть;
  - не метастазують.
- **Злоякісні**, яким притаманні такі ознаки:
  - капсула відсутня;
  - інфільтруючий ріст;
  - недиференційовані, мають анаплазовану структуру;
  - багато мітозів;
  - швидко ростуть;
  - метастазують.

Не зважаючи на важливість цієї спрощеної класифікації, необхідно пам'ятати, що клінічний перебіг і біологічні характеристики не можна вважати абсолютними критеріями прогнозу. Деякі пухлини можна вилікувати, навіть за наявності метастазів. З іншого боку, доброякісні пухлини теж можуть призводити до летального наслідку. Деякі пухлини не можна віднести ні до доброякісних, ні до злоякісних, оскільки вони наділені ознаками обох типів (наприклад, базаліома, десмоїд), гістологічно близькі до доброякісних, але здатні до інфільтруючого росту, не оточені капсулою, після видалення схильні до рецидивів. З іншого боку, при деяких новоутвореннях віддалені метастази ростуть дуже повільно — десятиліттями (карциноїди).

Останніми роками йде активна робота над розробкою класифікацій, що враховують генетичні і молекулярно-біологічні характеристики пухлин.

Однією з характеристик злоякісності пухлини є її здатність до метастазування. **Метастазування** — процес поширення пухлинних клітин із первинного вогнища в інші органи з утворенням вторинних (дочірніх) пухлинних вогнищ (метастазів). Розрізняють такі шляхи метастазування:

- гематогенний — за допомогою пухлинних емболів, що поширюються кровоносними судинами;
- лімфогенний — за допомогою пухлинних емболів, що поширюються лімфатичними судинами;
- імплантація (контактний) — метастазування пухлинних клітин у серозні оболонки, прилеглі до пухлинного вогнища;
- інтраканікулярний — метастазування у природні фізіологічні простори (синовіальні піхви тощо);
- периневральний (окремий випадок інтраканікулярного метастазування) — за ходом нервів.

Для різних пухлин характерні різні типи метастазування, різні органи, в які відбувається метастазування, що визначається взаємодією рецепторних систем пухлинних клітин і клітин органа-мішені. Гістологічний тип метастаза такий са-

мий, що й пухлини в первинному вогнищі, проте пухлинні клітини метастазів можуть ставати більш зрілими або, навпаки, менш диференційованими. Метастатичні вогнища зазвичай ростуть швидше за первинну пухлину, тому можуть бути більші за неї.

### Форми росту злоякісних пухлин

Залежно від положення пухлини в органі, в якому вона розвивається, і від ступеня інфільтрації прилеглих тканин розрізняють екзофітні, ендофітні і мезофітні пухлини.

Для **екзофітних пухлин** характерне розміщення пухлини на поверхні органа (слизова оболонка, шкіра) у вигляді вузла, цвітної капусти, блюдця. Ступінь інфільтрації прилеглих тканин на периферії визначається на відстані не більше ніж 3—4 см від краю пухлини в ортоградному напрямку лімфотокру.

Пухлини, що ростуть внутрішньостінно або периорганно, **належать до ендофітних (інфільтративних)**. Межі таких пухлин чітко не проглядаються, пухлинні елементи визначаються на відстані 10—15 см від їхнього візуального краю.

**Мезофітні пухлини** мають виражені елементи обох попередніх форм росту. І хоча пряма залежність між формою росту пухлини та її гістологічною будовою відсутня, скірозні елементи частіше спостерігаються при ендофітних і мезофітних пухлинах, а солідні пухлини найчастіше мають екзофітний ріст.

Форма росту пухлини відображає взаємодію між пухлиною, органом та організмом і визначає лікувальну тактику лікаря і прогноз захворювання. Тому для клініциста важливим є визначення анатомічної форми росту новоутворення.

**Міжнародна класифікація хвороб (МКХ)** — система рубрик із конкретними нозологічними одиницями. До неї можна включати деталізовані дані по кожній спеціальності. МКХ ґрунтується на тризначному коді для кожного захворювання. Онкології відведено 2 розділи — С (злоякісні пухлини) і Б (рак *in situ* і доброякісні пухлини). З 1893 р. відбулося 10 переглядів МКХ. У 1989 р. на 43-й Всесвітній асамблеї охорони здоров'я в Женеві прийнято останній, 10-й, перегляд МКХ. Розроблено стабільну і гнучку класифікацію, що дає змогу порівнювати показники по установах певної країни без обмеження.

На додаток до описаного варіанта МКХ щодо розділу «онкологія» в 1990 р. було опубліковано 2-е видання Міжнародної класифікації онкологічних хвороб (МКХ-О), призначене для використання в базах даних, онкологічних реєстрах і патологоанатомічних відділеннях лікарень. Це двохосьова класифікація із системою кодування за топографією пухлини та її морфологією.

Завдяки їй можна докладніше вказувати локалізацію первинного вогнища. Морфологічний код має 5 знаків: перші 4 визначають гістологічний тип, 5-й — біологічні властивості пухлини:

- /0 /0 — доброякісна пухлина;
- /1 — незрозуміло, доброякісна чи злоякісна пухлина;
- /2 — неінвазивний рак (*in situ*, внутрішньоепітеліальний, неінфільтративний);
- /3 — 3Н — первинне вогнище;
- /6 — 3Н — метастаз;

- /9 — 3Н — незрозуміло, первинне чи метастатичне вогнище.

Наприклад, плоскоклітинний помірно диференційований рак має код М-8070/32. Зазвичай, формуючи діагноз, цей код не вказують, проте він потрібен у наукових дослідженнях і для підготовки міжнародних публікацій.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 1. Основні ознаки злоякісної клітини і пухлини:

А. Автономність, примітивний обмін (гліколіз), некерованість, функціональне дедиференціювання, морфологічна атипія, неконтрольований поділ (порушення правила Хейфліка), здатність до інфільтративного росту і метастазування.

В. Примітивний обмін (глікогеноліз), некерованість, функціональне дедиференціювання, морфологічна атипія, уповільнений поділ (правило Хейфліка), здатність до інтоксикації.

С. Автономність, некерованість, функціональна і морфологічна атипія, уповільнений поділ (порушення правила Хейфліка), здатність до утворення капсули.

Д. Утворення ендогенних токсинів, некерованість, функціональне дедиференціювання, тканинна атипія, неконтрольований поділ (закон Хейфліка), здатність до швидкого росту.

Е. Автономність, прискорений обмін (глікогеноліз), некерованість, функціональна загальмованість, низьке диференціювання, морфологічна атипія.

### 2. Основні причини виникнення раку:

А. Неправильне харчування — 35 %, куріння — 30 %, професійні шкідливі фактори — 10 %, спадкові і репродуктивні фактори — 10 %, екологічні фактори — 7 %, малорухливий спосіб життя — 5 %, вживання алкоголю — 3 %.

В. Забруднення навколишнього середовища — 50 %, спадковість — 30 %, професійні шкідливі фактори — 20 %.

С. Харчові канцерогени — 25 %, куріння — 20 %, професійні шкідливі фактори — 20 %, спадкові та репродуктивні фактори — 25 %, екологічні фактори — 10 %.

Д. Забруднення навколишнього середовища — 30 %, спадковість — 30 %, про-

фесійні шкідливі фактори — 20 %, харчові канцерогени — 20 %.

Е. Надмірне харчування — 30 %, професійні шкідливі фактори — 20 %, спадкові і репродуктивні фактори — 20 %, радіоактивне опромінення — 15 %, екологічні фактори — 10 %, вживання алкоголю — 5 %.

### 3. Найпоширеніші злоякісні пухлини:

А. Рак легені (12,3 %), рак грудної залози (10,4 %), рак товстої кишки (9,4 %), рак шлунка (8,7 %), рак печінки (5,6 %), рак передміхурової залози (5,4 %).

В. Рак грудної залози (21,4 %), рак товстої кишки (19,4 %), рак шлунка (18,7 %), рак печінки (5,6 %), рак нирки (15,4 %).

С. Рак шлунка (20,3 %), рак шкіри (19 %), рак грудної залози (10,4 %), рак товстої кишки (9,4 %), рак печінки (5,6 %), рак передміхурової залози (5,4 %).

Д. Рак шкіри (11 %), рак грудної залози (10,4 %), рак товстої кишки (9,4 %), рак шлунка (8,7 %), рак печінки (5,6 %), рак передміхурової залози (5,4 %).

Е. Рак тіла і шийки матки (22,3 %), рак грудної залози (17,4 %), рак товстої кишки (15,4 %), рак шлунка (12,7 %), рак передміхурової залози (11,4 %).

### 4. Показник, за яким визначають захворюваність (або смертність) від злоякісних новоутворень:

А. Кількість нових випадків захворювань (або смерті) протягом року з розрахунку на 100 тис. населення.

В. Кількість хворих (померлих) на 10 тис. населення на рік.

С. Відсоток хворих (померлих) протягом року.

Д. Відсоток хворих (померлих) на 100 тис. населення на рік.

Е. Кількість хворих (померлих) на 1 тис. населення на рік.

**5. Основні принципи класифікації за TNM:**

А. Класифікації підлягають тільки морфологічно верифіковані пухлини,  $T_{0-4}$  — поширеність первинної пухлини,  $N_{0-3}$  — метастази в регіонарні лімфатичні вузли,  $M_{0-1}$  — віддалені метастази.

В. Класифікації підлягають діагностовані за допомогою КТ/МРТ пухлини,  $T_{0-3}$  — поширеність первинної пухлини,  $N_{0-3}$  — регіонарні лімфатичні вузли,  $M_{0-1}$  — віддалені метастази.

С. Класифікації підлягають лише потенційно злоякісні пухлини,  $T_{0-4}$  — поширеність первинної пухлини,  $N_{0-3}$  — метастази в регіонарні лімфатичні вузли,  $M_{0-3}$  — віддалені метастази.

Д. Класифікації підлягають клінічно діагностовані пухлини,  $T_{0-4}$  — поширеність первинної пухлини,  $N + / 0$  — регіонарні лімфатичні вузли,  $M_{0-1}$  — віддалені метастази.

Е. Класифікації підлягають тільки гістологічно верифіковані пухлини,  $T_{0-4}$  — поширеність первинної пухлини,  $N_{0-3}$  — регіонарні лімфатичні вузли,  $M_{0-2}$  — віддалені метастази.

**6. Основні етапи виникнення і розвитку пухлини:**

А. Канцерогенез: ініціація, промоція, пухлинний ріст; ріст пухлини: доклінічний період, клінічний період (пухлинна інвазія, метастазування).

В. Канцерогенез: ініціація, промоція, доброякісна пухлина, пухлинний ріст; ріст пухлини: доклінічний період (3—5 років), клінічний період (пухлинна інвазія, метастазування).

С. Канцерогенез: ініціація, промоція, пухлинний ріст, пухлинна інвазія, пухлинна прогресія, метастазування, рецидивування.

Д. Канцерогенез: метаплазія, дисплазія, пухлинний ріст; ріст пухлини: доклінічний період, клінічний період (2—3 роки): пухлинна інвазія, метастазування, рецидивування.

Е. Канцерогенез: ініціація, промоція, пухлинний ріст; ріст пухлини: пухлинна інвазія, метастазування, рецидивування.

**7. Основні фізичні канцерогени:**

А. Ультрафіолетові промені сонячного спектра;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -промені, радіоактивні речовини; рентгенівське випромінювання.

В. Сонячні промені;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -промені, радіоактивні елементи; рентгенівське випромінювання, низька температура.

С. Інфрачервоні промені сонячного спектра;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -промені, космічні промені; радіоактивні елементи; рентгенівське випромінювання.

Д. Ультрафіолетові й інфрачервоні промені сонячного спектра;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -промені, нейтронне випромінювання; радіоактивні елементи; рентгенівське випромінювання.

Е. Ультрафіолетові промені сонячного спектра; ультразвукові хвилі, нейтронне випромінювання; радіоактивні елементи; рентгенівське випромінювання.

**8. Основні біологічні канцерогени:**

А. *Helicobacter pylori*; віруси: Епштейна—Барр, Т-клітинного лейкозу, ВІЛ, папіломи, герпесу, гепатиту В і С.

В. Віруси: Епштейна—Барр, В-клітинного лейкозу, ВІЛ, папіломи, герпесу, гепатиту А і D.

С. *Helicobacter pylori*; віруси: грипу, Епштейна—Барр, В-клітинного лейкозу, ВІЛ, папіломи, герпесу, гепатиту А.

Д. Віруси: Епштейна—Барр, Т-клітинного лейкозу, папіломи, герпесу, гепатиту А і D.

Е. *Helicobacter pylori*, шистозоматоз; віруси: В- і Т-клітинного лейкозу, ВІЛ, папіломи, герпесу, гепатиту В і С.

**9. Можливості профілактики злоякісних новоутворень:**

А. Близько 75 % злоякісних новоутворень можна запобігти за допомогою методів первинної і вторинної профілактики.

В. Методи профілактики раку не розроблені і не ефективні.

С. Ефективність рекомендованих методів первинної і вторинної профілактики раку не підтверджена на практиці.

Д. Методи профілактики раку, що проводяться тривало, починаючи з молодого віку, дають змогу ефективно запобігти захворюванню.



Е. Методи профілактики раку не розроблені й ефективні тільки у 30 % пацієнтів.

**10. Вторинна профілактика раку:**

А. Лікування передракових і хронічних захворювань.

В. Лікування хронічних захворювань, вживання антиоксидантів.

С. Лікування передракових і хронічних захворювань, вживання антиоксидантів.

Д. Профілактика хронічних захворювань, вживання вітамінів і антиоксидантів.

Е. Лікування хронічних захворювань, заняття спортом, вживання антиоксидантів.

**11. Первинна профілактика раку:**

А. Охорона навколишнього середовища від канцерогенного забруднення, захист від виробничих канцерогенів, раціональне харчування, усунення канцерогенів із продуктів і лікарських засобів, боротьба з курінням і пияцтвом, рухливий спосіб життя.

В. Охорона навколишнього середовища від канцерогенного забруднення, захист від виробничих канцерогенів, усунення канцерогенів із продуктів і лікарських засобів, боротьба з курінням і пияцтвом, рухливий спосіб життя.

С. Охорона навколишнього середовища від канцерогенного забруднення, захист від виробничих канцерогенів, раціональне харчування, усунення канцерогенів із продуктів і лікарських засобів, застосування антиоксидантів.

Д. Охорона навколишнього середовища від канцерогенного забруднення, захист від виробничих канцерогенів, висококалорійне харчування, усунення канцерогенів із продуктів і лікарських засобів, боротьба з курінням і пияцтвом, урівноважений спосіб життя.

Е. Охорона навколишнього середовища від канцерогенного забруднення, захист від виробничих канцерогенів, лікування хронічних захворювань, боротьба з курінням і пияцтвом, рухливий спосіб життя.

**12. Клініко-статистичні групи:**

А. I — хворі з підозрою на рак (а) і передраковими захворюваннями (б); II — хворі зі злоякісними пухлинами, яким

необхідне радикальне лікування; III — хворі після радикального лікування; IV — хворі, яким не потрібне спеціальне лікування.

В. I — хворі з раннім раком; II — хворі зі злоякісними пухлинами, яким необхідне радикальне лікування; III — хворі, що потребують паліативного лікування; IV — хворі, яким не потрібне спеціальне лікування.

С. I — хворі з підозрою на рак (а) і передраковими захворюваннями (б); II — хворі зі злоякісними пухлинами, яким необхідне радикальне лікування; III — хворі, яким їм потрібне паліативне лікування; IV — хворі, яким не потрібне спеціальне лікування.

Д. I — хворі з доброякісними передраковими захворюваннями; II — хворі зі злоякісними пухлинами, яким необхідне радикальне лікування; III — хворі, які потребують умовно радикального лікування; IV — хворі, яким не потрібне спеціальне лікування.

Е. I — хворі з підозрою на рак; II — хворі з ранніми формами злоякісних пухлин; III — хворі з місцево-поширеним раком; IV — хворі, яким не потрібне спеціальне лікування.

**13. Методи лікування злоякісних новоутворень:**

А. Радикальне лікування — повне видалення (знищення) всіх пухлинних вогнищ; паліативне лікування — неповне видалення (знищення) пухлинних вогнищ для зменшення пухлинної маси; симптоматичне лікування — спрямоване лише на підтримання якості життя.

В. Радикальне лікування — повне знищення всіх пухлинних вогнищ; паліативне лікування, підтримання життя, знеболення.

С. Радикальне лікування — повне видалення (знищення) первинної пухлини; паліативне лікування — неповне видалення (знищення) метастазів для зменшення пухлинної маси; симптоматичне лікування — спрямоване лише на підтримання якості життя.

Д. Радикальне лікування — якомога повне видалення (знищення) пухлини; паліа-

тивне лікування — неповне видалення (знищення) пухлини; симптоматичне лікування — адекватне знеболення.

Е. Радикальне лікування — повне видалення (знищення) всіх пухлинних вогнищ; паліативне лікування — повне видалення (знищення) пухлини, залишення метастазів; симптоматичне лікування — спрямоване на продовження життя.

**14. Методи лікування злоякісних новоутворень:**

А. Комбіноване лікування — більше двох односпрямованих методів терапії; комплексне — поєднання методів місцевого і загального впливу; поєднане лікування — кілька різноспрямованих методів терапії.

В. Комбіноване лікування — хірургічне + променеве лікування; комплексне — паліативне поєднання методів лікування; поєднане лікування — поєднання кількох різноспрямованих методів лікування.

С. Комбіноване лікування — два односпрямованих методи терапії; комплексне лікування — три методи терапії, які мають однакову спрямованість; поєдна-

не лікування — більше трьох методів лікування.

Д. Комбіноване лікування — більше двох методів радикальної терапії; комплексне лікування — поєднання методів радикального і паліативного впливу; поєднане лікування — поєднання декількох методів лікування.

Е. Комбіноване лікування — більше двох методів терапії однакової спрямованості; комплексне лікування — поєднання методів місцевого і загального впливу; паліативне лікування — поєднання кількох нерадикальних методів лікування.

**15. Основні методи лікування в онкології:**

А. Хірургічний, променевий, хіміо-, гормоно-, імунотерапія.

В. Хірургічний, променевий, хіміо-, гормоно-, фітотерапія.

С. Хірургічний, променевий, хіміо-, гормоно-, вакцинотерапія.

Д. Хірургічний, променевий, хіміо-, гормоно-, імунотерапія, фітотерапія.

Е. Хірургічний, променевий, хіміотерапія, нетрадиційне лікування.

**Відповіді:** правильна відповідь в усіх тестах — А.

## ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

### Розділ 4

#### МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГІЇ

##### 4.1. ПОНЯТТЯ ПРО ОНКОНАСТОРОЖЕНІСТЬ

Онкологічна настороженість і рання діагностика — наріжні камені ефективної боротьби з онкологічними захворюваннями. Уважний підхід до первинного хворого і ретельне виконання алгоритмів обстеження — головне правило сучасного лікаря будь-якої спеціальності.

У структурі захворюваності жінок переважають пухлини, доступні для безпосереднього огляду, що за належної організації скринінгу дає змогу виявляти їх на ранній стадії, істотно поліпшуючи прогноз і знижуючи показник інвалідизації. У розвинених країнах рак шийки матки і грудної залози досить часто виявляють на ранніх стадіях. Цим пояснюється і відносно сприятливий прогноз цих захворювань. У чоловіків найбільшу питому вагу становлять пухлини органів, малодоступних для прямого огляду. Прихований рак легень і шлунка можна виявити тільки в разі використання спеціальних методів дослідження. Це одна з причин високого показника задавненості злоякісних новоутворень у чоловіків і гендерних відмінностей у виживаності. Новоутворення спостерігають в осіб усіх вікових груп, але частіше в осіб віком понад 50 років. Труднощі діагностики пухлин в осіб літнього віку пов'язані з великою кількістю супутніх хронічних захворювань, на тлі яких розвивається злоякісне новоутворення. Хронічна патологія і неправильне ставлення до пацієнтів старечого віку (недооцінювання ранніх симптомів) — головна причина високої кількості задавнених випадків хвороб у цієї категорії населення.

Підґрунтям ранньої діагностики злоякісних новоутворень має бути принцип онкологічної настороженості, а сама діагностика — комплексною.

Успіхи протиракової боротьби залежать в основному від діяльності поліклінічної ланки. Діагностичні помилки, допущені в стаціонарі, істотно не впливають на загальні наслідки лікування.

У поліклініці застосовують усі основні методи обстеження: збирання анамнезу, огляд хворого, пальпацію, перкусію, аускультацию, а також спеціальні методи діагностики, що ґрунтуються на сучасних досягненнях науки й техніки. Здійснюють лабораторні дослідження (аналіз крові, сечі, патологічних виділень тощо), проводять бактеріологічні та серологічні методи дослідження. Для уточнення патологічних змін широко використовують рентгенографію, томографію, радіоізотопне сканування, ендоскопію, фіброендоскопію, а також біопсію, цитологічне дослідження зіскрібків, пунктату, промивних вод, що дає змогу з високим ступенем вірогідності виявляти злоякісні новоутворення на ранніх стадіях.

Онкологічна настороженість передбачає дотримання таких вимог:

- знання особливостей передракових захворювань, принципів їх спостереження та лікування;
- детальне збирання анамнезу і з'ясування факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень;
- знання симптомів пухлини на ранніх стадіях;
- систематичність обстеження — уважний і ретельний огляд пацієнта, у тому числі зон можливого метастазування (лімфатичні вузли, печінка);
- використання сучасних діагностичних методів для виявлення прихованого раку;
- урахування можливості наявності злоякісного новоутворення в діагностично складних випадках;
- активне поширення онкологічних знань серед населення.

Зниження онкологічної смертності у розвинених країнах вдалося досягти за допомогою широкої пропаганди не тільки здорового способу життя, а й поширення знань про біологічні особливості злоякісних новоутворень та принципи ранньої діагностики. Для цього використовують засоби масової інформації та бесіди з хворими в амбулаторних умовах.

Варто звернути особливу увагу на порушення функції кишок або сечового міхура, виразку шлунка і дванадцятипалої кишки без тенденції до загоєння, появу незвичних кровотеч або виділень, потовщення або вузол у грудній залозі або в будь-якому іншому органі, порушення ковтання або стійкі розлади травлення, очевидні зміни шкіри — невуси або бородавки, нестримний кашель або стійку хриплисть. Якщо у пацієнта з'явився один із цих симптомів, необхідно терміново звернутися до лікаря. Не слід недооцінювати значущість подібних методів санітарно-освітньої роботи серед населення. Тактика лікаря має бути побудована на принципі від простого до складного. Первинна робота з хворим потребує часу, але без неї можна пропустити важливі деталі і приховані симптоми захворювання. Лікар повинен віднайти час на з'ясування суттєвих деталей анамнезу і зафіксувати в історії хвороби всі діагностичні етапи й лікувальні процедури. Для правильного вибору схеми обстеження хворого з підозрою на онкологічне захворювання необхідно знати сучасні діагностичні методи, переваги, недоліки, а також можливі ускладнення в разі застосування їх. Спеціальні дослідження (ендоскопія, методи візуалізації, цитологічні та гістологічні дослідження, визначення онкомаркерів) розглянуто нижче. Усі вони не рівнозначні, і кожен у певній ситуації набуває ключового значення. Мистецтво лікаря полягає у виборі найефективнішого, безпечного та економічно виправданого методу для встановлення обґрунтованого діагнозу.

### 4.2. ЗАГАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІДОЗРОЮ НА РАК

#### Анамнез

Уміння ретельно зібрати анамнез — найважливіша професійна якість лікаря первинної ланки. Нерідко хворі схильні до детальних, але марних розповідей про своє захворювання. В онкології використовують зазвичай активне розпитування хворого. Ініціатива має бути на боці лікаря. Збираючи інформацію про початок хвороби, потрібно керувати діалогом, детально розпитувати про малопомітні, але

характерні для розвитку пухлини симптоми. Сам хворий часто не надає їм значення. У разі активного розпитування реальна тривалість анамнезу може значно збільшитися. Слід звертати увагу на всі перенесені захворювання та хірургічні операції в минулому. Нерідко деталі анамнезу можуть мати вирішальне значення для раннього виявлення пухлини, особливо в разі ураження недоступних для прямого огляду внутрішніх органів.

Перед початком огляду необхідно обов'язково запитати хворого про появу (збільшення) якихось утворень на шкірі або в підшкірній жировій клітковині. Не менш важливою є інформація про патологічні виділення: кров у сечі, домішки крові в калі, характер блювання, патологічні виділення з ЛОР-органів. Потрібно звернути увагу на звучність голосу, носове дихання, дискомфорт під час ковтання. У жінок особливу увагу приділяють особливостям гінекологічного анамнезу. У чоловіків обов'язково з'ясовують, чи є проблеми із сечовипусканням. Під час діагностики злоякісних новоутворень уточнення цих деталей може мати вирішальне значення.

Крім урахування статі й віку в кожного хворого необхідно з'ясувати причетність його до групи підвищеного онкологічного ризику. Обов'язково з'ясувати і зафіксувати в історії хвороби спадкову схильність, гормональні або імунологічні порушення, шкідливі звички, наслідки серйозних травм. Не можна забувати про шкідливі впливи навколишнього середовища в ранні роки життя, виробничі шкідливі фактори.

### Огляд

Ознайомившись зі скаргами, історією розвитку хвороби, соціально-побутовими умовами й особливостями сімейного анамнезу, розпочинають об'єктивне обстеження хворого.

Об'єктивне обстеження хворого або визначення «теперішнього стану» (*status praesent*) дає змогу зробити висновок про загальний стан організму і стан окремих внутрішніх органів і систем. Про загальний стан можна скласти уявлення, вивчаючи скарги хворого (лабільний психічний стан, загальна слабкість, схуднення, підвищення температури тіла тощо). Про стан окремих органів дають уявлення скарги хворого. Точніші дані отримують за допомогою спеціальних методів дослідження. Під час розпізнавання захворювання необхідно пам'ятати, що пухлина будь-якого органа завжди спричинює порушення в усьому організмі. Щоб об'єктивне обстеження було повним і систематичним, його виконують за певним планом. Спочатку проводять загальний огляд, потім, застосовуючи пальпацію, перкусію, аускультацию й інші методи дослідження, вивчають стан дихальної, серцево-судинної, травної, сечостатевої, опорно-рухової, ендокринної та нервової системи, лімфатичних вузлів. До об'єктивних методів клінічного дослідження належать лабораторні, рентгенологічні, ендоскопічні тощо. Особливу увагу приділяють результатам морфологічного дослідження.

Об'єктивне обстеження починають з оцінювання загального вигляду і стану хворого. На ранніх стадіях злоякісних новоутворень у хворого можуть бути цілком здоровий вигляд, збережена висока рухова активність. Переоцінювання зовнішнього вигляду може спричинити серйозні діагностичні помилки. Необґрунтована відмова від поглибленого дослідження і радикального лікування може призвести до помилкової тактики і позбавити хворого шансів на вилікування.

Під час загального огляду нерідко вдається виявити асиметрію, розширення або запустіння підшкірних вен черевної чи грудної стінки. Звертають увагу на деформацію і контури шиї, лицевого черепа, зовнішній вигляд і симетричність грудних залоз, виділення із сосків. Під час огляду кінцівок звертають увагу на порушення ходи та функції кінцівок. За допомогою мірної стрічки порівнюють окружності кінцівок на одному рівні з обох боків. Пальпуючи пухлину або ділянку її розміщення, отримують важливу інформацію про розміри та консистенцію об'ємного утворення, його рухомість, взаємовідношення з прилеглими органами і тканинами. Визначають флюктуацію і болючість. Особливу увагу звертають на регіонарні лімфатичні вузли. Обов'язково оглядають і пальпують шийні, пахвові, надключичні, пахвинні й підколінні ділянки з обох боків. Лімфатичні вузли можуть бути збільшені при системних захворюваннях або внаслідок ураження метастазами. Незмінені лімфатичні вузли м'якої консистенції, невеликих розмірів, овальної форми, зберігають рухомість. Уражений метастазами лімфатичний вузол збільшений, круглий, щільний, іноді горбистий, спаяний з прилеглими тканинами, обмежено рухомий.

Низка злоякісних новоутворень характеризується типовим розміщенням метастазів. Для за давненого раку травного тракту характерним є ураження лімфатичних вузлів лівої надключичної ділянки (метастаз Вірхова), для раку шлунка в жінок — яечників (метастази Крукенберга), а також ділянки міхурово-прямокишкової клітковини (метастаз Шніцлера).

Пальпацію черевної порожнини обов'язково проводять кожному первинному хворому. Печінка, уражена метастазами, збільшена, край її горбистий, щільний, безболісний. Пальцеве дослідження прямої кишки також слід проводити усім первинним хворим, а також під час повторних обстежень — у віддалені терміни після лікування. Це просте дослідження може дати важливу інформацію про захворювання і запобігти прикритим діагностичним помилкам. Таким чином, під час обстеження первинного хворого увага лікаря має бути спрямована на з'ясування «сигналів раку» або «симптомів тривоги»:

- симптом «неефективного лікування» (виразкової хвороби, гастриту, ларингіту, пневмонії, циститу, геморою);
- симптом «плюс тканина», тобто збільшення об'ємного утворення;
- синдром «малих ознак» (підвищена стомлюваність, зниження працездатності, втрата інтересу до життя, дискомфорт);
- синдром ущільнення або деструкції тканин, що визначається в разі повертеного розташування пухлини за допомогою пальпації, а в разі глибокого — рентгенологічно або ендоскопічно;
- патологічні виділення (кров'яністі, слизисті та ін.);
- стійке порушення функції органа;
- паранеопластичні синдроми.

### 4.3. МОРФОЛОГІЧНІ І ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Біопсія — прижиттєве взяття шматочка тканини для діагностичного патогістологічного дослідження. Це найточніший метод діагностики пухлин, зокрема на ранніх стадіях. Термін запропонував у 1879 р. дерматолог Ернест Анрі Бенє. Біопсія дає змогу діагностувати й інші процеси — доброякісні пухлини, запален-

ня, гіперпластичні утворення. Вона необхідна для уточнення вже встановленого діагнозу, визначення стадії при ранніх формах, проведення диференціальної діагностики, планування лікування та його проведення. Біопсію застосовують не тільки в сумнівних випадках, а й у разі клінічно встановленого діагнозу раку. Повторна біопсія дає змогу простежити морфологічну динаміку патологічного процесу під впливом на нього лікувальних засобів, оцінити ефективність лікування. Простота виконання, точність діагностики, уникнення обширних оперативних втручань забезпечують економічну вигоду і лікувально-діагностичну доцільність даної методики.

**Пункційна біопсія** — метод первинної верифікації діагнозу. Суть полягає в отриманні біоптату за допомогою голки різної конструкції завдовжки 5—25 см, діаметром 0,4—1,5 мм. Вибір конструкції, діаметра й довжини голки залежить від глибини розташування органа чи досліджуваної структури. Використовується при захворюваннях внутрішніх органів (печінки, підшлункової залози, нирок, заочеревинних пухлин), коли інші хірургічні втручання для встановлення діагнозу не бажані.

**Ексцизійна біопсія** — хірургічне видалення всього патологічного вогнища. Найчастіше застосовують при пухлинах шкіри, грудної залози, збільшенні лімфатичного вузла, незначних пухлинах губи та слизової оболонки рота. Іноді ексцизійна біопсія є лікувальним заходом.

**Інцизійна біопсія** — вирізання одного або кількох шматків пухлини (якщо пухлина великих розмірів). Тканину вирізають скальпелем, електроножем, електропетлею, конхотомом. Під час проведення біопсії слід уникати сильної інфільтрації анестетиком самої пухлини, краще застосовувати провідникове або загальне знеболювання. Проведення інцизійної біопсії вимагає дотримання певних правил. Біопсію виконують на межі зі здоровими тканинами, захоплюючи незмінену тканину. Не варто брати матеріал для дослідження із некротизованої ділянки, зони розпаду пухлини. У разі невеликих поверхневих утворень краще видаляти її повністю. Після видалення шматочка тканини, підозрілої щодо злоякісної пухлини, ділянку піддають електрокоагуляції або обробляють 96 % етиловим спиртом. Розміри видаленого шматочка визначають залежно від характеру і локалізації патологічного вогнища, він повинен бути достатнім для проведення патогістологічного дослідження. Проводячи біопсію лімфатичного вузла, слід намагатися видалити його (або кілька прилеглих один до одного вузлів) повністю, не порушуючи капсулу. Бережливе ставлення до тканин, мінімальна травматизація їх — необхідна умова правильно виконаної біопсії. Видалений шматочок тканини для гістологічного дослідження занурюють у фіксувальний розчин (10 % нейтральний розчин формальдегіду).

**Трепанобіопсія** — отримання стовпчика тканини за допомогою спеціально сконструйованої голки. Цей вид біопсії можна проводити в разі глибокого розміщення пухлин під контролем рентгеноскопії або УЗД. Трепанобіопсію можна застосовувати в разі ураження кісток, щільних метастазів у лімфатичні вузли, у гематологічній практиці для стернальних пункцій тощо.

**Шпигцева біопсія** — отримання шматочка тканини за допомогою шпигців різної конструкції. Застосовують для ендоскопічних досліджень.

**Кюретаж** — отримання матеріалу шляхом вишкрібання (матки, гайморової порожнини тощо).

При випадковій біопсії матеріал отримують несподівано для хворого, наприклад, під час відкашлювання — шматок пухлини бронха чи під час вагінального дослідження — шматок пухлини хворої матки.

Експрес-біопсія має на меті отримання патогістологічного висновку впродовж кількох хвилин після взяття матеріалу. Її найчастіше виконують під час операції для уточнення діагнозу й визначення подальшої лікувальної тактики.

У разі клінічно встановленого діагнозу біопсію виконують також для:

- гістологічного підтвердження діагнозу, тому що клінічні дані можуть виявитися помилковими і призвести до непотрібних, а інколи інвалідизуючих оперативних втручань;
- отримання точної морфологічної характеристики пухлини, встановлення її гістологічного варіанта, ступеня диференціювання;
- визначення поширеності пухлинного процесу як в ураженому органі, так і за його межами, що дає змогу раціонально підібрати метод лікування;
- виявлення індивідуальної чутливості злоякісної пухлини до хіміотерапевтичних препаратів і підбору найефективніших цитостатиків (такі дослідження проводять *in vitro* або в культурі тканин із використанням матеріалу біопсії);
- оцінювання ефективності певного виду лікування;
- виявлення або виключення рецидиву пухлини;
- документального підтвердження пухлини, яка була у хворого до лікування, що має юридичне значення за необхідності підтвердження обґрунтованості методу лікування, виправданого лише при злоякісних пухлинах;
- вірогідної статистики пухлин;
- передбачення прогнозу й отримання науково вірогідних результатів про віддалені наслідки лікування злоякісних пухлин.

Біопсія іноді дає хибні результати (унаслідок недотримання правил взяття матеріалу або неточної інтерпретації морфологічного препарату). У таких випадках біопсію слід повторити.

Ускладненнями біопсії можуть бути кровотеча, дисемінація пухлини, ушкодження прилеглих органів.

### Цитологічні дослідження

Головною метою на етапі діагностики є морфологічне підтвердження діагнозу, тобто його верифікація. Без морфологічного підтвердження злоякісності процесу неможливо розпочати повноцінне лікування. Одним із методів верифікації діагнозу в онкології є цитологічне дослідження клітинного матеріалу на наявність пухлинних елементів. Цитологічне дослідження проводять як самостійне або як додаткове до гістологічного дослідження.

Відомо, що окремі праці із цитологічної діагностики з'явилися ще в другій половині XIX ст. Зокрема відомий російський патологоанатом М.Н. Никифоров у 1888 р. описав спеціальний метод фіксації цитологічних мазків.

З 1900 р. функціонував створений у Харкові спеціальний Інститут лабораторної діагностики, у якому під керівництвом С.Л. Еріха та А.Я. Альтгаузена проводили дослідження пухлин і пухлиноподібних захворювань, насамперед у нативних препаратах.



Базовими працями із цитологічної діагностики з використанням фарбованих препаратів є: стаття румунського патологоанатома А. Babes, який у 1928 р. запропонував азурові барвники; праця американського вченого, фізіолога та анатома G.N. Papanicolaou, видана в 1941 р., який для вивчення піхвових мазків використовував розроблену ним методику поліхромного фарбування. Після виходу в 1943 р. монографії G.N. Papanicolaou та H.F. Traut із чудово виконаними кольоровими малюнками було остаточно сформульовано принципи цитологічної діагностики.

Пункційну біопсію потрібно проводити кожному хворому з пухлиною або з тканиною невідомого походження (запальні інфільтрати тощо). Сучасні методики дають можливість узяти пункцію з усіх органів і тканин, включаючи мозок. Пункційна біопсія проводиться під контролем пальпації або УЗД, КТ, МРТ, під час лапароскопії, торакоскопії, лапаротомії, торакотомії, операцій на головному і спинному мозку тощо. Препарати, узяті методом пункції, можна фарбувати за різними гістохімічними методиками. Проведення пункційної біопсії є обов'язковим до початку лікування онкологічного захворювання і дає змогу встановити діагноз злоякісної пухлини в разі позитивних результатів біопсії. Негативні результати біопсії не є свідченням відсутності злоякісної пухлини, тому морфологічна верифікація має бути проведена іншими методами — товстоголковою (трепанобіопсія), інцизійною або ексцизійною біопсією.

Цитологічні дослідження проводять у двох основних напрямках: 1) цитологічне дослідження пунктатів, або аспіраційна біопсія, — вивчення клітин у матеріалі, отриманому під час пункції; 2) експліативна цитологія — вивчення клітин у матеріалах—відбитках з різних органів, у секретах, екскретах, серозних рідинах і змивах. Мазки-відбитки також можна отримати з видалених інтраопераційно пухлин, лімфатичних вузлів, операційних ран.

Цитологічне дослідження — загальноприйнятий метод морфологічної діагностики, що дає змогу оцінити стан епітелію при запальних захворюваннях, передпухлинних процесах, раку, здійснити контроль за ефективністю консервативного та оперативного лікування хворих із різною патологією. Ефективність методу коливається в межах 79,2—96,3 %.

Прийнято розрізняти скринінгове (під час масових профілактичних обстежень) і прицільне цитологічне дослідження. Цитологічний скринінг шийки матки здійснюють усім жінкам віком понад 20 років незалежно від клінічних даних. У сучасних умовах його доцільно проводити разом із початком статевого життя. За наявності клінічно виражених патологічних змін шийки матки цитологічні мазки виготовляють із прицільно отриманого матеріалу. Матеріал для цитологічного дослідження бере спеціально підготовлений середній медичний працівник (акушерка, фельдшер) або лікар, який здійснює гінекологічний огляд (профілактичний, лікувальний). Ефективність методу значною мірою залежить від того, наскільки правильно взято клітинний матеріал і виготовлено мазки (фактор якості).

Варто сказати, що можливості цитологічного методу щодо виявлення доклінічних форм злоякісних новоутворень повністю не реалізовані. Це має стати предметом подальших спільних розробок клініцистів, цитологів, онкологів і патоморфологів.

### Імуногістохімічні дослідження

За останні 20—25 років сучасна патологічна анатомія та її важлива складова — онкоморфологія — поповнилися такими знаннями, які без перебільшення можна було б назвати революційними. Багато в чому це пов'язано з досягненнями імунології та молекулярної біології.

Далі йтиметься про метод, який останніми роками став невід'ємним у роботі онкоморфолога — метод імуногістохімічного (ІГХ) дослідження, що ґрунтується на створенні гібридомної технології, запропонованої лауреатами Нобелівської премії Келлером і Мільштейном у 1975 р.

Імуногістохімія — це метод виявлення і встановлення точної локалізації клітинного або тканинного компонента за допомогою імунологічних та гістохімічних реакцій. Авторами цього методу є група дослідників під керівництвом Альберта Кунса, які вперше отримали і використали мічені флюоресцеїном антитіла для діагностики.

Суть ІГХ-методу полягає у проведенні на звичайному гістологічному зрізі реакції антиген—антитіло, при цьому антитіло мітять флюорохромом або ферментом, який виявляють за допомогою гістохімічної реакції. Якщо потрібний антиген міститься в досліджуваній тканині, то створений комплекс антиген—антитіло вкаже на його локалізацію.

За антиген може слугувати будь-який клітинний або тканинний компонент: структурні білки клітин, поверхневі глікопротеїни лімфоцитів, рецептори гормонів, фактори росту та їхні рецептори, колаген, онкопротеїни, вірусні білки тощо.

Основними реагентами, загальними для всіх ІГХ-методів, є антитіла. Моноклональні антитіла виробляються окремими клонами плазматичних клітин. Для їх одержання прийнято використовувати матеріал мишей і кролів. Після імунізації тварин із селезінки та лімфатичних вузлів видаляють В-лімфоцити і з'єднують їх у спеціальних умовах із клітинами несекретуючої мишачої міеломи, таким чином отримують антитілопродукуючу гібридому (гібридомна технологія). Так одержують велику кількість моноклональних антитіл зі специфічними характеристиками.

На сьогодні промисловість випускає велику кількість моноклональних антитіл. У разі застосування ІГХ-методу особливо велике значення має можливість використовувати матеріал після звичайної фіксації у формаліні, стандартної провідки і заливки у парафін.

ІГХ-метод дає змогу:

- провести гістогенетичну діагностику пухлини (оскільки за звичайним гістологічним методом не завжди вдається визначити походження пухлини);
- встановити нозологічний варіант новоутворення;
- виявити первинну пухлину за метастазом із невідомим первинним вогнищем;
- визначити прогноз пухлинного захворювання;
- установити факт злоякісної трансформації клітин;
- визначити можливості таргетної (цілеспрямованої) терапії;

- виявити як резистентність, так і чутливість пухлинних клітин до хіміотерапевтичних препаратів;
- визначити чутливість пухлинних клітин до променевої терапії;
- установити характер патологічного процесу в біоптатах низької якості та у біоптатах із недостатнім об'ємом матеріалу;
- діагностувати аутоімунне захворювання;
- виявити інфекційні агенти;
- оцінити функціональний стан клітин.

Принциповою відмінністю ІГХ-методу від інших методів імунологічної діагностики є структурна специфічність дослідження: можливість оцінити не тільки наявність антигену, що досліджується в об'єкті, а й його кількість, розподіл у гістологічному препараті (за забарвленням плазматичної мембрани, ядра або інших ультраструктур клітини).

У клінічній онкології розрізняють прогностичні і предиктивні фактори. Прогностичними факторами є клінічні, патологоанатомічні та біологічні особливості онкологічних хворих, що передбачають клінічний перебіг і завершення захворювання. Предиктивними факторами є клінічні, патологоанатомічні та біологічні особливості пухлини, що застосовуються для оцінювання вірогідності відповіді на специфічну ад'ювантну терапію.

Можливості ІГХ-методу в разі анонімних злоякісних новоутворень тяжко переоцінити. Застосування групи діагностичних маркерів дає можливість зменшити відсоток хворих з неустановленим діагнозом із 10—15 % до 0,63 %.

За допомогою ІГХ-методу можна виявити мікрометастази, які не візуалізуються під час звичайної світлової мікроскопії та класичного фарбування гематоксиліном і еозином.

### Молекулярно-генетичні дослідження

Виявлення в родинях злоякісних пухлин, які можуть передаватися спадковим шляхом, потребує з'ясування можливості виникнення злоякісної пухлини у здорових членів родини (передусім у дітей, сестер і братів). При цьому слід враховувати, що спадковий рак не є вродженим і частіше виникає в ранньому віці.

Знання локалізації, структури й типу мутацій туморсупресорних генів, які лежать в основі спадкового раку, значно полегшує виявлення групи ризику серед членів ураженої родини.

На сьогодні молекулярно-генетичну діагностику застосовують до таких пухлин і генів:

- RB1 — ген при ретинобластомі;
- APC — ген при сімейному аденоматозному поліпозі (FAP);
- RET — ген при MEN2H (множинний ендокринний неоплазії);
- BRCA1 — ген при раку грудної залози та яєчників;
- NF1 — ген при нейрофіброматозі Реклінгаузена;
- WT1 — ген при пухлинах Вільмса;
- p53 — ген при синдромі Лі—Фраумені.

Щодо гена p53, то його значення в діагностиці спадкового раку невелике, оскільки приблизно в 50 % усіх досліджених пухлин є мутації цього гена.

На сьогодні актуальним є проведення превентивного онкологічного генетичного скринінгу, який визначає превентивну концепцію терапевтичних дій у пацієнтів групи ризику.

Молекулярно-генетична діагностика злоякісних пухлин стає необхідним методом дослідження. Серед молекулярних технологій переважає порівняльна геномна гібридизація (Comparative Genomic Hybrization — CGH) — метод, за допомогою якого виявляють втрату генетичного матеріалу (делесії) або набуття генетичного матеріалу хромосомою (ампліфікації).

Наступним кроком є виявлення власне мутацій. Для цього застосовують методи непрямого і прямого аналізу мутацій.

Далі проводять прямий секвенціальний аналіз певної ділянки ДНК, ґрунтуючись на вже відомих порушеннях генів при різних спадкових хворобах (табл. 1).

*Таблиця 1. Туморсупресорні гени людини та їхні функції при деяких спадкових онкологічних хворобах*

| Ген                                       | Локалізація в хромосомі | Локалізація в клітині    | Функція                                               |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|
| p53 (TP53)                                | 17p13.1                 | Ядро                     | Контрольний пункт клітинного циклу, індуктор апоптозу |
| RB1 (ретинобластома)                      | 13q14                   | Ядро                     | Регулятор клітинного циклу й активності генів         |
| DCC (делетований при раку товстої кишки)  | 18q21.3                 | Мембрана                 | Клітинна адгезія, трансдукція сигналу                 |
| APC (аденоматозний поліпоз товстої кишки) | 5q25                    | Цитоплазма               | Мікротубули                                           |
| MCC (мутація при колоректальному раку)    | 5q21                    | Цитоплазма               | Невідома                                              |
| WT1 (пухлина Вільмса)                     | 11p13                   | Ядро                     | Регулятор активності генів                            |
| NF1 (нейрофіброматоз, тип 1)              | 17q11                   | Асоційований з мембраною | Регулятор функції p21(ras)                            |
| NF2                                       | 22q12                   | ---                      | Невідома                                              |

Історія вивчення ролі спадковості в етіології злоякісних пухлин жіночих репродуктивних органів, зокрема раку грудної залози і яєчників, налічує майже сторіччя. Феномен сімейного накопичення раку грудної залози і яєчників був неодноразово описаний в літературі ще у 20—30-і роки ХХ ст. Водночас подібні повідомлення належали до розряду казуїстичних і майже не викликали жодного інтересу в дослідників.

У 40—50-х роках ХХ ст. кількість публікацій про випадки високої захворюваності близьких родичок на рак жіночих статевих органів і грудної залози у деяких родинах помітно збільшилася. Деякі клініцисти часом інтуїтивно розцінювали подібні ситуації як показання до профілактичної операції (мастектомії або оофорекомії) у жінок, чиї матері і/або сестри хворіли на рак грудної залози або яєчників. Часом така процедура дійсно виправдовувала себе як превентивний захід, оскільки давала можливість виявити початкові ознаки малігнізації у видалених тканинах.

У ці самі роки встановлено спадковий характер рідкісних синдромів, одним із клінічних проявів яких є злоякісні новоутворення грудної залози і яєчників: Гарднера, Пейтца—Єгерса, невоїд-базально-клітинної карциноми, нейрофіброматозу тощо.

У медико-генетичних дослідженнях останніх років було використано три основних методи класичного генетичного аналізу: клініко-генеалогічний, популяційно-статистичний і близнюковий.

Так було доведено, що в родинах пробандів, хворих на рак грудної залози, аналогічна форма раку трапляється в 3—4 рази частіше, ніж у популяції. У цих родинах також імовірно частіше траплявся рак яєчників і ендометрія порівняно із загальною популяцією. Частота інших злоякісних новоутворень у родичів майже відповідала загальнопопуляційній.

У родинах пробандів, хворих на рак яєчників, частота аналогічних форм раку (епітеліальних пухлин яєчників) у 6,7 разу перевищувала таку в загальній популяції. У цих родинах також спостерігалось чотириразове підвищення частоти раку грудної залози порівняно із загальною популяцією. Інші форми раку у родичів пробандів було розподілено так само, як і серед населення.

Отримані результати свідчили про невивадковий характер сімейного накопичення раку грудної залози, яєчників і ендометрія в деяких родинах, проте ці дані відображали тільки тенденцію, не розкриваючи при цьому причин, що зумовлюють цю тенденцію.

У 1971 р. Н. Linch уперше висловив припущення про існування сімейного ракового синдрому, що характеризується високою ураженістю членів однієї родини (40 % уражених і більше) злоякісними новоутвореннями різних анатомічних локалізацій, виникненням раку в молодому віці (до 40 років), переважним ураженням жіночих репродуктивних органів і органів травного тракту, підвищеною частотою первинно-множинних форм раку в окремих членів родини з історичним видом родоvodu, тобто передачею захворювань від батьків до дітей, що відповідає аутосомно-домінантному успадкуванню. Автор висловив припущення про те, що в таких родинах, можливо, успадковується поодинокий патологічний ген, що володіє широкою тканинспецифічністю і детермінує розвиток раку різних локалізацій.

Деяко пізніше Н. Linch описав два різновиди сімейного ракового синдрому і назвав їх своїм ім'ям — синдроми Лінча I і II типів.

Синдром Лінча I типу (Lynch I) було охарактеризовано як сімейне накопичення раку органів травного тракту з переважанням раку товстої кишки, що виник на тлі поліпів.

Синдром Лінча II типу (Lynch II) характеризувався накопиченням раку жіночих репродуктивних органів (грудної залози, яєчників і ендометрія) і органів травного тракту.

Інший синдром, так званий SBLA, було охарактеризовано як сімейне накопичення раку грудної залози, пухлин м'яких тканин, мозку, язика, гортані, надниркових залоз, гемобластозів. Характер накопичення злоякісних новоутворень у таких родинах відповідав моделі аутосомно-домінантного успадкування, а неодноразове спостереження подібних ситуацій свідчило про їхню невивадковість.

На підставі формально-генетичного аналізу було показано, що деякі форми раку є захворюваннями мультифакторної природи з майже рівними частками генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища в їхній етіології (52 і 48 %

відповідно для раку грудної залози і 54 і 46 % відповідно для раку яєчників). Також було встановлено генетичний взаємозв'язок між злоякісними пухлинами яєчників і грудної залози, ендометрія, доброякісними пухлинами цих локалізацій і деякими іншими патологічними станами жіночих репродуктивних органів, такими як міома матки і хронічне запалення її придатків. З'ясувалося, що всі ці захворювання детерміновані часткою загальних генетичних факторів.

Клінічний прояв спадкових пухлин характеризується більш раннім виникненням і переважним ураженням парних органів. Неспадкові (спорадичні) форми раку, навпаки, завжди бувають односторонніми і з'являються пізніше (у старшому віці).

З позицій сьогодення, злоякісні пухлини жіночих репродуктивних органів — це досить гетерогенні групи захворювань щодо етіології та клінічної картини. Загалом природа цих новоутворень є мультифакторною. В основі її лежать ушкодження генетичного апарату клітин (статевих або соматичних), що зумовлюють підвищену чутливість їх до канцерогенних впливів зовнішнього середовища (фізичних, хімічних і т. д.).

Щодо генетичних механізмів канцерогенезу злоякісні пухлини жіночих репродуктивних органів, як і інші форми раку, поділяють на спадкові і спорадичні.

Спорадичні форми раку значно поширені серед населення. Питома вага їх становить приблизно 68 % усіх випадків раку визначених анатомічних локалізацій.

Спадкові форми раку поширені менше. З позицій теорії А. Кнудсона їх підгрунтам є ушкодження (мутації) генетичного апарату статевих клітин, які можуть передаватися з покоління в покоління як проста ознака, що менделює. Ці новоутворення проявляють тенденцію до накопичення в родині — звідси їхнє робоче визначення «сімейний рак».

Тенденцію до сімейного накопичення проявляють пухлини майже всіх анатомічних локалізацій, у тому числі й рак жіночих репродуктивних органів. У сімейному анамнезі приблизно 18 % онкологічних хворих були чи є родичами, ураженими тією чи іншою формою раку.

Клініко-генеалогічний аналіз тисяч родоводів, зібраних від хворих на рак жіночих репродуктивних органів та рак інших форм, дав змогу Н. Linch і іншим ученим уніфікувати клініко-генеалогічні ознаки (критерії), що дають можливість відрізнити спадкові форми пухлин від спорадичних. Такими критеріями є:

- 1) двоє і більше хворих на рак у родині;
- 2) вертикальний вигляд родоводу (наявність хворих на рак у кількох поколіннях родоводу), що узгоджується з передбачуваними типами спадкової передачі захворювань, частіше з аутосомно-домінантним типом;
- 3) підвищена частота в родині первинно-множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій, включаючи білатеральне ураження парних органів;
- 4) більш ранній вік членів родини до моменту виникнення пухлин (40—42 роки);
- 5) краща виживаність хворих на рак порівняно з несімейними формами пухлин тих самих локалізацій.

На сьогодні описано більше ніж 200 синдромів. За узагальненими даними світової літератури генетично детерміновані (спадкові) форми раку становлять приблизно 7—10 %. Цілком очевидно, що ця цифра є значно заниженою, оскільки точну ідентифікацію спадкових форм раку здійснити неможливо.

Беручи до уваги характерні риси сімейної історії хворих на рак жіночих репродуктивних органів, виділяють низку спадкових синдромів, проявами яких є ці новоутворення. До них належать:

- органоспецифічні (site-specific) синдроми сімейного раку грудної залози, яєчників і ендометрія;
- синдром сімейного раку грудної залози/яєчників;
- синдром Лінча II, що об'єднує всі три пухлини, а також рак органів травного тракту (описаний вище);
- синдром Лі—Фраумені, що включає рак грудної залози й інші злоякісні новоутворення;
- сімейний рак грудної залози й органів травного тракту;
- спадкові синдроми, одним із проявів яких може бути будь-яка пухлина жіночих репродуктивних органів: Коудена, Гарднера, Пейтца—Єстерса, невоїд-базально-клітинна карцинома, нейрофіброматоз.

У більшості провідних лабораторій світу ведеться пошук генетичних маркерів, що відображують етіологію і патогенез раку жіночих репродуктивних органів. Розпочато численні спроби виявити так звані маркери спадкової схильності.

### Пухлинні маркери

Пухлинні маркери (онкомаркери) — важлива складова діагностичного комплексу в онкології. Визначення рівня пухлинних маркерів широко використовується в діагностиці, лікуванні і під час спостереження за станом онкологічних хворих.

Маркери пухлинного росту можна поділити на різні класи:

- імунологічні — асоційовані з пухлиною антигени або антитіла до них;
- гормони АКТГ, ТТГ, кальцитонін;
- ферменти — фосфатаза, лактатдегідрогеназа та ін.;
- продукти обміну — креатин, гідроксипролін, поліаміни, вільна ДНК;
- білки плазми — феритин, церулоплазмін,  $\beta_2$ -мікроглобулін;
- білкові продукти розпаду пухлин.

Відомо близько 200 сполук, що належать до пухлинних маркерів, проте діагностичне значення мають близько двох десятків білків.

Основне застосування онкомаркерів у клінічній діагностиці — моніторинг перебігу захворювання й ефективності лікування (радіо-, хіміо- і гормонотерапії, хірургічного лікування), отримання прогностичної інформації. Рівні пухлинних маркерів ураховують також під час вирішення питання про припинення або продовження консервативної терапії хворих.

Одне із завдань, що вирішуються в разі використання онкомаркерів, — можливість у комбінації з іншими діагностичними методами провести ранню диференціальну діагностику пухлини. Як відомо, симптоми і перебіг онкологічних захворювань дуже різноманітні. Тому завдання ранньої діагностики раку залишається актуальним. Окрім того, навіть після радикальних операцій нерідко спостерігаються рецидиви і метастази. Швидкість підвищення рівня пухлинного маркера зазвичай дає змогу робити висновки про наявність захворювання і природу його розвитку, зокрема про метастазування. Динаміка рівня маркера викликає більший інтерес, аніж його поодинокі значення, узяті довільно. У разі регу-

лярного спостереження за рівнем маркерів, інформативних для пухлини конкретної локалізації, можна діагностувати початок метастазування за 4–6 міс. до його клінічного виявлення. Під час лікування або після операції відсутність зниження концентрації пухлинних маркерів означає неефективність обраного способу лікування (нерадикальність операції). Відхилення рівня одного або більше маркерів пухлинного росту відзначено у 80–90 % хворих, проте через гетерогенність морфологічної і гістохімічної структури пухлин потрібний індивідуальний підхід до підбору комплексу продуктованих пухлиною маркерів. МОЗ України рекомендує такі інтервали взяття проб для аналізу: 1 раз на місяць упродовж 1-го року після лікування, 1 раз на 2 міс. упродовж 2-го року після лікування, 1 раз на 3 міс. упродовж 3-го року спостерігання.

На жаль, жоден пухлинний маркер не має 100 % специфічності стосовно будь-якого органа (винятком можна вважати ПСА). У клінічній практиці використовують пухлинні маркери раку яєчників, тіла і шийки матки, грудної залози, передміхурової залози, органів травного тракту, легені і деяких інших злоякісних новоутворень (табл. 2.)

*Таблиця 2. Найінформативніші пухлинні маркери для карцином основних локалізацій*

| Локалізація пухлини                                                                                         | Онкомаркери                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак грудної залози                                                                                          | CA 15–3, PEA, CA 19–9, CA 72–4 (гормони: пролактин, естрадіол)                                                                                                  |
| Рак яєчників:<br>— серозний<br>— муцинозний<br>— ендометріодний<br>— герміногенний<br>— гранульозоклітинний | CA 125, HE4, CA 19–9, CA 72–4<br>CA 72–4, CA 125 (CA 19–9)<br>CA 125, HE4 (CA 19–9)<br>β-Хоріонічний гонадотропін людини, α-фетопротеїн<br>Естрадіол, інгібін В |
| Пухлини яєчок                                                                                               | β-Хоріонічний гонадотропін людини, α-фетопротеїн                                                                                                                |
| Рак шийки матки:<br>— плоскоклітинний<br>— аденокарцинома                                                   | SCC<br>PEA                                                                                                                                                      |
| Рак вульви                                                                                                  | SCC                                                                                                                                                             |
| Рак ендометрію                                                                                              | CA 125, HE4, CA 19–9, PEA, CA 72–4                                                                                                                              |
| Рак стравоходу                                                                                              | SCC                                                                                                                                                             |
| Рак шлунка                                                                                                  | CA 72-4, PEA, CA 19–9                                                                                                                                           |
| Колоректальний рак                                                                                          | PEA, CA 19–9, CA 242, iFOBT                                                                                                                                     |
| Рак підшлункової залози                                                                                     | CA 19–9, CA 242                                                                                                                                                 |
| Рак сечового міхура                                                                                         | IBC, Cyfra 21–1, BTA, NMP-22                                                                                                                                    |
| Рак нирки                                                                                                   | Tu M2-PK, SCC, Ca 125                                                                                                                                           |
| Рак передміхурової залози                                                                                   | ПСАзаг., ПСАвільн./ПСАзаг., ProPSA, [–2] proPSA                                                                                                                 |



| Локалізація пухлини                                                                            | Онкомаркери                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак легені:<br>— аденокарцинома<br>— плоскоклітинний<br>— великоклітинний<br>— дрібноклітинний | PEA, Cyfra 21-1, CA 72-4<br>Cyfra 21-1, SCC, PEA<br>Cyfra 21-1, SCC, PEA<br>ProGRP, HCE, PEA |
| Рак щитоподібної залози: фолікулярний, папілярний, медулярний                                  | Тиреоглобулін, ТТГ, кальцитонін, PEA                                                         |
| Метастази пухлин різних локалізацій у кістках                                                  | Воле TRAP-5в, кісткова фракція лужної фосфатази                                              |
| Меланома                                                                                       | S-100                                                                                        |

#### 4.4. МЕТОДИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ

Перспективи розвитку онкології в Україні передусім пов'язані з реформуванням системи раннього виявлення раку.

Сьогодні віддалені наслідки лікування (5-річна виживаність хворих) основних онкологічних захворювань у США, Західній Європі, Японії на 30—40 % кращі, ніж в Україні. Це насамперед пов'язано з виявленням раку у ранніх стадіях.

Щорічно в Україні задавлені форми раку на III—IV стадії виявляють у 30—40 % пацієнтів. Протягом першого року після встановлення діагнозу помирають 68,8 % хворих на рак легень, 76,2 % — на рак стравоходу. Навіть від раку грудної залози і шийки матки, які можна не тільки своєчасно виявляти, а й успішно запобігати їм шляхом скринінгу, протягом першого року з моменту виявлення хвороби помирають 15—20 % осіб. Це дуже тривожні цифри. За прогнозами онкоепідеміологів МОЗ України, 34 % жителів України (із них чоловіків 43,2 %) протягом свого життя захворюють на рак.

Ідею проведення масових профілактичних оглядів населення для раннього виявлення допухлинних і пухлинних захворювань було висунуто М.М. Петровим у 1946 р. Проведення онкопрофоглядів заслуговує високої оцінки, але вони дискредитовані формальним ставленням, відсутністю спеціального обладнання й окремого фінансування, здійсненням цих заходів у процесі загальноклінічної діяльності без економічної зацікавленості в їхніх наслідках.

Профілактичних оглядів для виявлення передпухлинних і пухлинних захворювань потребує все населення віком 40 років і більше. Огляд на предмет онкогенікологічних захворювань і хвороб грудних залоз необхідно проводити всім жінкам після 30-річного віку.

Осіб, які підлягають профілактичному огляду на предмет виявлення передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень, слід оглядати не рідше ніж 1 раз на рік. Профілактичні огляди проводять медичні працівники закладів лікувально-профілактичної мережі.

Методичне керівництво профілактичними оглядами і контроль за повнотою та якістю їх проведення покладають на онкологічні заклади.

Паралельно з профілактичними оглядами необхідно проводити широку санітарно-освітню роботу серед населення: лекції, бесіди, виступи на радіо і телебаченні, друкування (публікації) статей у місцевих газетах.

У роботі з проведення онкологічних оглядів мають бути обов'язково використані такі методи дослідження:

- великокадрова флюорографія для виявлення захворювань легень;
- цитологічне дослідження для виявлення передпухлинних захворювань шийки й тіла матки;
- флюоромамографія;
- пальцеве дослідження прямої кишки;
- огляд шкіри і видимих слизових оболонок.

При відборі осіб, які потребують поглибленого медичного обстеження для виявлення захворювань органів травного тракту, можуть бути рекомендовані анкетний метод і великокадрова флюорографія шлунка.

Особи, в яких під час профілактичного огляду запідозрили передпухлинне захворювання або злоякісне новоутворення, підлягають подальшому обов'язковому поглибленому амбулаторному обстеженню в лікувально-профілактичних закладах. У разі необхідності обстеження має бути проведене в стаціонарі загально-лікувальної мережі або спеціалізованого закладу.

Поглиблене обстеження осіб з підозрою на злоякісну пухлину слід завершити в лікувально-профілактичному закладі протягом 10 днів.

Дані про результати досліджень заносять в індивідуальну карту амбулаторного хворого, фіксують у формах обліку профілактичних оглядів для контролю за надходженням хворого для поглибленого обстеження.

Профілактичні огляди організованого (працюючого) міського населення здійснюють:

- а) на промислових підприємствах — силами медико-санітарних частин;
- б) на підприємствах та установах, у яких немає медико-санітарних частин, — силами лікувально-профілактичних закладів, до яких вони прикріплені.

Проведення профілактичних оглядів неорганізованого міського населення (пенсіонери, домашні господарки та ін.) покладається на районні поліклініки.

Профілактичні огляди працюючого і непрацюючого населення сільської місцевості і працівників селищ забезпечують сільські дільничні лікарні, а поглиблене обстеження — центральні районні лікарні.

У регіонах, населення яких через специфіку виробничої діяльності і віддаленість населених пунктів від закладів загальної лікувальної мережі, слід рекомендувати бригадний та експедиційний методи профілактичних оглядів.

Хворі віком 40 років і більше, які перебувають у стаціонарі будь-якого лікувального закладу, повинні пройти профілактичний огляд на предмет виявлення передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень. Виписуючи хворого зі стаціонару, лікар-куратор на титульній сторінці історії хвороби повинен зробити помітку «пройшов онкоогляд» і поставити свій підпис.

На наявність злоякісних пухлин і передпухлинних захворювань обстежують усіх хворих, які лікуються в стаціонарах з будь-якого приводу, і хворих, які вперше в поточному році звернулися по амбулаторну допомогу, в терміни, встановлені стандартами діагностики і лікування онкологічних хворих, в обсягах щорічного онкопрофогляду, який має включати:

- цілеспрямоване опитування про порушення функції органів і систем можливе за скринінг-опитувачами;
- огляд шкіри і видимих слизових оболонок, грудних залоз, щитоподібної залози, зовнішніх статевих органів, пальпацію периферичних лімфатичних вузлів;
- огляд жінок в оглядовому кабінеті, узяття мазків з шийки матки для цитологічного дослідження, пальцеве дослідження прямої кишки;
- огляд чоловіків в оглядовому кабінеті, пальцеве дослідження прямої кишки та передміхурової залози;
- рентгенографічне дослідження органів грудної клітки у двох проєкціях.

### Передракові захворювання

1. Усі хворі з передраковими захворюваннями повинні перебувати під диспансерним спостереженням у лікарів відповідних спеціальностей.
2. Хворих, у яких виявлено передракові захворювання з високою частотою озлоякіснення, систематично оглядають лікарі-спеціалісти (клінічна група Іб).
3. У разі хірургічного лікування передракових захворювань гістологічне дослідження видаленого вогнища обов'язкове.
4. Після проведеного радикального лікування передракових захворювань хворі підлягають активному диспансерному спостереженню протягом 2 років. Після закінчення цього терміну за відсутності рецидиву захворювання хворих знімають з диспансерного обліку.

## 4.5. ПРИНЦИПИ І МЕТОДИ СКРИНІНГУ ОНКОЛОПЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В англomовній літературі термін «скринінг» уживається як синонім «раннього виявлення» або «вторинної профілактики». Під скринінгом розуміють обстеження (тестування — *testing*) осіб, у яких немає жодних скарг, для виявлення хвороби в «прихованій» або «доклінічній» фазі.

Якщо діагноз раку встановлено і розпочато лікування в стадії, коли в людини немає ніяких скарг, то наслідки такого лікування будуть значно кращими, аніж тоді, коли рак виявляється на тлі виражених клінічних ознак.

Передумовою проведення скринінгу є добре знання фаз доклінічного розвитку раку.

Найбільш придатними для скринінгу вважають рак грудної залози, шийки матки, товстої кишки і меланому, менше придатними — рак легень, передміхурової, щитоподібної залози, сечового міхура, шлунка, тіла та придатків матки, носоглотки, яєчок, лімфатичних вузлів.

### Загальні принципи скринінгу раку

Під час проведення скринінгу раку слід урахувати три обставини:

- 1) характеристику ракового процесу;
- 2) характеристику тесту, який використовується для скринінгу;
- 3) оцінювання вартості скринінгової програми.

Оптимальним для скринінгу є виявлення раку до появи метастазів.

### *Передумови скринінгу*

Передумовою скринінгу будь-якої форми раку є те, що захворювання повинне мати серйозні наслідки для здоров'я населення, насамперед враховується смертність від цієї хвороби. На жаль, довести, що раннє виявлення раку може мати велике значення для зниження показника смертності, а також що наслідки лікування таких хворих поліпшаються, досить складно.

Нині практичне значення скринінгу раку підтверджено тільки для невеликої групи злоякісних пухлин.

Скринінг організовують зазвичай серед великих груп людей. У такому разі його називають масовим. І саме на підставі масових обстежень може бути зроблений висновок про ефективність раннього виявлення раку.

### *Тести для скринінгу*

Під час проведення скринінгу великого значення надають тому методу дослідження, за допомогою якого виявляють рак, скринінговому тесту. Він повинен легко сприйматися пацієнтом і не спричиняти дискомфорту.

Тест не повинен давати побічних ефектів. Має значення вартість тесту, його специфічність, чутливість.

Специфічність тесту повинна сягати 99 %. Якщо специфічність є меншою, це свідчить про те, що у великій групі цілком здорових людей слід проводити додаткові дослідження, спрямовані на виявлення раку, а це зумовлено значними економічними витратами.

*Перша вимога* до скринінгу раку: онкологічна хвороба, що підлягає скринінгу, має бути значною соціально-медичною проблемою.

*Друга вимога:* онкологічна хвороба має бути виявлена за допомогою скринінгу в безсимптомній стадії. Для ефективного скринінгу обов'язковим є значний доклінічний період хвороби, у який власне і можна виявити рак.

*Третя вимога:* скринінг повинен виявляти хворобу на ранній стадії, коли прогноз її перебігу буде сприятливий.

Проведення скринінгу зазвичай сприяє зростанню кількості виявленої захворюваності на рак тієї чи іншої локалізації. Це добре простежується на прикладі скринінгу раку передміхурової та грудної залози. У США до проведення скринінгових програм карцинома грудної залози *in situ* виявлялася в 1 % випадків, сьогодні — у 20 %.

*Четверта вимога:* застосування прийнятного скринінгового тесту з добрими характеристиками (табл. 3, 4).

Таблиця 3. Тести для скринінгу раку

| Захворювання       | Загальноприйняті тести | Досліджується більш ефективний тест | «Сурогатний» тест                    |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Рак грудної залози | Мамографія             | КТ, МРТ                             | Фізикальне обстеження, самопальпація |
| Рак шийки матки    | РАР-мазки              | Папіломавірусна інфекція            | Огляд у дзеркалах                    |
| Рак легень         | Флюорографія           | КТ                                  |                                      |

Закінчення табл. 3

| Захворювання                       | Загальноприйняті тести | Досліджується більш ефективний тест | «Сурогатний» тест                 |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Колоректальний рак                 | Кал на приховану кров  | Колоноскопія                        | Пальцеве дослідження прямої кишки |
| Рак ендометрія                     | УЗД                    | PAP-мазки                           | Бімануальне дослідження           |
| Рак яєчників                       | УЗД                    |                                     |                                   |
| Рак вульви                         | Огляд                  | Вульвоскопія                        |                                   |
| Рак шлунка                         | ФГДС                   | Флюороскопія шлунка                 |                                   |
| Рак печінки                        | УЗД                    | КТ                                  |                                   |
| Рак нирки                          | УЗД                    | КТ                                  |                                   |
| Рак шкіри                          | Огляд                  | Дерматоскопія                       |                                   |
| Меланома                           | Огляд                  | Дерматоскопія                       |                                   |
| Рак порожнини рота                 | Огляд                  |                                     |                                   |
| Рак яєчка                          | Пальпація              | УЗД                                 |                                   |
| Рак передміхурової залози          | ПСА                    |                                     |                                   |
| Медулярний рак щитоподібної залози | Кальцитонін            |                                     |                                   |
| Рак щитоподібної залози            | Пальпація              | УЗД                                 |                                   |
| Медулобластома мозку               | КТ                     |                                     |                                   |

Таблиця 4. Докази ефективності скринінгу в рандомізованих дослідженнях, рекомендації ВООЗ щодо проведення масового скринінгу

| Захворювання              | Рандомізовані докази щодо ефективного зменшення відсотка смертності від раку | Рекомендації ВООЗ щодо проведення масового скринінгу |                   |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|
|                           |                                                                              | Вік, роки                                            | Частота           |
| Рак грудної залози        | Є                                                                            | 49—75                                                | 1 раз на рік      |
| Рак шийки матки           | Є                                                                            | 18—70                                                | 1 раз на 2—3 роки |
| Колоректальний рак        | Є                                                                            | 40—80                                                | 1 раз на рік      |
| Рак легень                | Немає                                                                        | 40—80                                                | 1 раз на рік      |
| Рак передміхурової залози | Є/немає                                                                      | 50—80                                                | 1 раз на рік      |

**П'ята вимога:** наявність необхідної інфраструктури.

**Шоста вимога:** постійне оцінювання скринінгових програм.

**Індикатори якості скринінгу.** Без цих показників не слід починати проведення скринінгу.

Наступний критерій якості скринінгу — зміни стадій раку в популяції.

На першому етапі скринінгу спостерігається зростання захворюваності, потім зменшення і вже з «третьої спроби» скринінгу настає справжня стабілізація процесу.

У динаміці відбувається зменшення кількості задованих онкологічних хвороб і прогресивне зниження показника смертності.

Нижче наведено різні методи скринінгу: з доведеною ефективністю, ефективність яких перебуває на стадії вивчення, і методи, які виявилися неефективними.

**Методи скринінгу раку, ефективність яких доведено:**

- мамографічний скринінг раку грудної залози у жінок віком 50—69 років;
- цитологічний скринінг передраку і раку шийки матки;
- скринінг раку і передраку товстої кишки за допомогою тесту на приховану кров у калі.

**Методи скринінгу, ефективність яких перебуває на стадії вивчення:**

- скринінг раку передміхурової залози: тест на ПСА;
- мамографічний скринінг раку грудної залози у жінок віком 40—50 років;
- скринінг раку шийки матки: тестування на вірус папіломи людини;
- скринінг раку товстої кишки: сигмоїдоскопія;
- скринінг раку легень: низькодозована спіральна комп'ютерна томографія;
- скринінг раку шлунка: тестування на *Helicobacter pylori* + гастроскопія;
- скринінг раку яєчника: маркер СА 125 + УЗД;
- скринінг раку шкіри (меланома): візуальне обстеження;
- скринінг раку порожнини рота: візуальне обстеження.

**Методи скринінгу, неефективність яких доведена:**

- скринінг раку легень: рентгенографія грудної клітки;
- скринінг раку грудної залози: самообстеження.

Із табл. 5 видно, що контрольовані рандомізовані дослідження ефективності скринінгу існують тільки для трьох нозологічних одиниць: раку грудної залози, раку шийки матки і колоректального раку.

Низка скринінгових програм має суто експериментальний характер: щодо медулярного раку шитоподібної залози у дітей за наявності спадкового ризику і щодо медулобластоми.

Останнім часом проводяться поглиблені пошукові і практичні роботи з використання нових тестів у скринінгу раку. Низка розробок перебуває на етапі клінічного експерименту, наприклад: використання лазерних технологій для діагностики пухлин за молекулярним аналізом видихуваного повітря. Інші розробки, у тому числі тотальний скринінг щодо всіх локалізацій раку за допомогою КТ, — на стадії практичної апробації. Серед спеціалістів-онкологів побутує загальна думка, що позитронно-емісійна томографія є найбільш сучасним, універсальним і надчутливим методом ранньої діагностики і контролю лікувального процесу в онкології.

**Санітарно-освітня робота щодо раннього виявлення раку.** Значення роз'яснювальної роботи серед населення для успішного проведення скринінгу не викликає сумніву.

Засоби зображень і мотивації наочних матеріалів, що пропонують скринінг, значно різняться. Усі ці матеріали можна згрупувати у плакати-заклики; плакати, що показують загрозливі симптоми раку; виступи визначних особистостей, які перехворіли на рак і перемогли його.

Таблиця 5. Оцінка ефективності скринінгових тестів

| Хвороба                              | Позитивний,<br>% | Негативний,<br>% | Псевдопозитивний,<br>% | Псевдонегативний,<br>% | Виявлення раку на 1000<br>скринінгових обстежень | Додаткові неінвазивні<br>дослідження на 1000 скринін-<br>гових обстежень | Інвазивні дослідження<br>на 1000 скринінгових<br>обстежень | Вартість одного врятованого<br>року життя, € |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Рак<br>грудної<br>залози             | 90               | 5                | 20                     | 10                     | 2—4                                              | 30—40                                                                    | 15—20                                                      | 10 000                                       |
| Рак<br>шийки<br>матки                | 92               | 10               | 5                      | 5                      | 1—2                                              | 50—60                                                                    | 20—25                                                      | 15 000                                       |
| Коло-<br>ректаль-<br>ний рак         | 50               | 70               | 50                     | 20                     | 2—3                                              | 100—120                                                                  | 50—15                                                      | 12 000                                       |
| Рак<br>перед-<br>міхурової<br>залози | 95               | 90               | 5                      | 5                      | 4—5                                              | 80—100                                                                   | 70—80                                                      | 13 000                                       |

**Організаційні проблеми скринінгу.** Організація скринінгу — найважливіша й остаточно не вирішена проблема ранньої діагностики раку.

Найслабшою ланкою скринінгу є залучення населення до скринінгових програм. У Німеччині, незважаючи на високу суспільну організацію життя, у 2007 р. до скринінгу було залучено лише 30 % жінок і 17 % чоловіків.

**Молекулярний скринінг раку** — застосування різних діагностичних методик для виявлення порушень структури та функції окремих молекул. За допомогою цих методів можна діагностувати хворобу, яка загрожує організмові, зрозуміти в деталях патологічний процес і прогнозувати його. На основі порушеної функції окремих генів або білків прогнозується перебіг захворювання. Молекулярний скринінг не замінює класичних методів скринінгу, а вносить у горизонтальний (класичний) скринінг низку вертикальних компонентів. Особливого значення він набуває під час оцінювання важливості наслідків і вибору методів лікування раку. Молекулярний скринінг — поняття ширше, ніж молекулярно-генетичний скринінг. Під останнім зазвичай розуміють аналіз геному (молекули ДНК). Молекулярний скринінг включає аналіз будови і функції інших (крім ДНК) молекул, зміни яких є ключовими в разі виникнення раку.

Молекулярні зміни в геномі призводять до зміни експресії генів й активності експресованих протеїнів. У пухлинах спостерігається підвищена проліферативна активність (поділ клітин). У зв'язку із цим збільшується кількість молекул, які впливають на проліферацію і прискорюють клітинний цикл. Найпростіший метод

виявлення, які саме гени експресуються при пухлинах, — метод *microarray-screening* (на рівні РНК). Але при цьому одержують тільки інформацію про те, які протеїни синтезуються в організмі. Залишається відкритим питання: у якій формі — активній чи пасивній — перебувають ці білки в клітині. Багато протеїнів, особливо регуляторних, активуються через фосфорилування або протеолітичне розщеплення. Ці деталі можна визначити різними методами. Для цього застосовують антитіла, які виявляють специфічно модифіковані протеїни, у т. ч. і фосфорильовані форми. Інший підхід — реакції зі специфічними інтеракційними доменами протеїнів (SH<sub>2</sub> або РН), які відіграють роль у перенесенні внутрішньоклітинних сигналів.

Особливого значення надають визначенню мутацій у генах-супресорах p53 або RB, у таких сигнальних протеїнах, як RAS-онкоген. Генетична нестабільність — постійна ознака пухлинних клітин. Тому другою групою молекулярно-генетичних маркерів є мутації в мікросателітних послідовностях ДНК. Крім того для пухлин характерне порушення метилювання ДНК, тому молекулярно-генетичним маркером також може бути аналіз метилювання в пухлинній ДНК.

У разі використання молекулярно-генетичних маркерів для ранньої діагностики пухлин джерелом ДНК є плазма крові. Підвищення вмісту патологічної (мutowаної) ДНК у плазмі крові встановлено в разі розвитку майже всіх пухлин.

Аналіз генетичних порушень у молекулі ДНК, що міститься в плазмі крові, є дуже перспективним методом ранньої діагностики всіх онкологічних захворювань. Для діагностики можна використовувати й інші біологічні рідини, які однак, на відміну від плазми крові, є ненадійними. Можна аналізувати виділення з піхви або матеріал із зони ерозії шийки матки для виявлення молекулярно-генетичних маркерів пухлини шийки матки, а в сечі — мікросателітних ДНК для діагностики раку сечового міхура.

## 4.6. ГРУПИ ПІДВИЩЕНОГО ОНКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ

### Фактори ризику розвитку раку грудної залози

Такі фактори, як наявність раку грудної залози серед родичів, ранній початок менструації, пізні народження першої дитини, пізні настання менопаузи, доброякісні хвороби грудної залози, іонізуюча радіація, пов'язані з незначним або дуже помірним ризиком розвитку раку грудної залози.

#### *Рак грудної залози і спадковість*

Жінки, у родині яких хтось із близьких хворів на рак, мають підвищений ризик виникнення раку грудної залози. Якщо на рак хворів хтось із родичів другої лінії, то ризик розвитку захворювання збільшується в 1,5 разу, а якщо із родичів першої лінії — у 1,7–2,5 разу. Особливо високий ризик виникає тоді, коли на рак хворіють двоє сестер або мати і одна сестра. Ризик підвищується, коли в родичів рак виникає в молодому віці, особливо за наявності пухлини в обох грудних залозах.

Приблизно в 5 % випадків рак грудної залози має спадковий характер. Сімейний рак грудної залози — це рак у родині, де вже були випадки злоякісних пухлин



інших локалізацій, що виникає випадково. Спадковий рак грудної залози виникає внаслідок порушення структури генів.

Кардинальні ознаки, які допомагають визначити роль генетичних факторів у виникненні раку грудної залози:

- Середній вік виникнення спадкового раку — 44 роки, на відміну від віку виникнення раку в загальній популяції, який становить близько 60 років;
- більшість спадкових форм раку бувають двобічними. Ризик розвитку раку в другій грудній залозі у хворих зі спадковим раком протягом 20-річного періоду становить 6 %;
- спадковий рак є гетерогенним захворюванням, часто супроводжується різними синдромами. Наприклад, рак грудної залози може з'являтися разом із пухлиною яєчників — так званий синдром «грудна залоза—яєчник».

#### ***Вплив навколишнього середовища і харчування на розвиток раку грудної залози***

Вплив навколишнього середовища на виникнення раку грудної залози чітко ілюструє обстеження японських жінок, які імігрували до США. Відомо, що показник захворюваності на рак грудної залози в Японії нижчий, ніж у США. З'ясувалося, що в японок, які мешкають на березі затоки Сан-Франциско, частота раку грудної залози така сама, що й у жінок європейської раси, які теж мешкають у цьому районі.

Харчування — один із важливих чинників розвитку пухлин. Існує прямий взаємозв'язок між смертністю від раку і кількістю жирів, які споживає жінка. Водночас ожиріння не є вагомим фактором ризику розвитку раку грудної залози; у жінок з ожирінням у період менопаузи частота раку грудної залози навіть є нижчою, ніж у пацієнток із нормальною масою тіла.

#### ***Рак грудної залози і радіація***

Радіація спричинює виникнення раку грудної залози, особливо в жінок, яким проводили опромінення грудної залози з приводу маститу і після численних рентгенологічних досліджень легень з приводу туберкульозу. Рак зазвичай виникає через 10—15 років після опромінення. Іонізуюча радіація, особливо в пубертатний період і у віці до 30 років, значно підвищує ризик розвитку цієї патології.

### **Фактори ризику розвитку раку яєчників**

Фактори ризику розвитку раку яєчників пов'язують із двома основними обставинами: безперервною овуляцією і гонадотропною овуляцією. Частота раку яєчників підвищується в преклімактеричний та клімактеричний періоди, коли підвищується гіпоталамо-гіпофізарна активність.

Про зв'язок ендокринного статусу і раку яєчників свідчить частота раку яєчників у жінок з малою кількістю вагітностей. Фактори, які зменшують кількість овуляторних циклів, наприклад збільшення кількості вагітностей та пологів, знижують ризик захворіти на рак яєчників. Довготривала гормональна контрацепція, яка відчутно знижує секрецію гонадотропінів, знижує ризик захворіти на рак яєчників.

Доведено запобіжний вплив пологів і тривалої лактації на розвиток раку яєчників. Безпліддя у жінок підвищує ризик розвитку захворювання. Пізній вік народження першої дитини чинить захисну дію. Існує гіпотеза, що кількість ову-

ляції протягом життя підвищує ризик захворіти на рак яєчників. Екзогенні гормони сприяють суттєвому і стійкому зниженню ризику розвитку раку яєчників.

Остаточного не доведено вплив канцерогенів на виникнення раку яєчників. За результатами деяких досліджень існує зв'язок між впливом гербіцидів і виникненням раку яєчників. Не знайдено зв'язку між раком яєчників і впливом фарб, смол, гудрону, антраценумісних сполук. Дещо підвищує ризик виникнення захворювання контакт з азбестом, тальком.

### **Фактори ризику розвитку раку шийки матки**

Ризик розвитку раку шийки матки підвищується в разі раннього початку статевого життя і великої кількості сексуальних партнерів. Сексуальна активність може призводити до інфікування вірусом папіломи людини різних типів, які спричинюють трансформацію зроговілих епітеліальних клітин з утворенням передпухлинних і пухлинних ушкоджень. Ідентифіковано понад 60 різних типів вірусу папіломи людини, які різняться за структурою і способом персистенції в клітинах хазяїна.

Підтверджено зв'язок розвитку раку шийки матки з кількістю пологів, проте, можливо, це залежить від сексуальної активності.

Уживання комбінованих контрацептивів підвищує ризик розвитку раку шийки матки незалежно від сексуальної активності. Очевидно, стероїдні контрацептиви підвищують чутливість цервікального епітелію до інфікування вірусом папіломи людини.

### **Фактори ризику розвитку раку ендометрія**

Рак ендометрія — гормонозалежне новоутворення. Причиною його виникнення і процесів, що передують йому, є тривала естрогенна стимуляція ендометрія за відсутності врівноваженого прогестинового впливу.

Постійне підвищення концентрації естрогенів у крові спостерігається при гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових розладах, ановуляторних циклах, при фемінізуючих пухлинах яєчників, ожирінні. У період менопаузи яєчники і надниркові залози продукують андростендіол, який у жировій тканині перетворюється на естрон. В осіб літнього віку з надмірною масою тіла утворення естрону з андростендіолу відбувається частіше. Підвищення захворюваності на рак ендометрія пов'язане з ожирінням, безпліддям, пізньою менопаузою, полікістозом яєчників (синдром Штейна—Левенталю). До захворювань, при яких рак ендометрія розвивається частіше, належать гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, гіпотиреозидизм.

### **Рак вульви**

У виникненні плоскоклітинного раку вульви важливу роль відіграє інфікування тканин вірус папіломи людини 18, 31, 33 типів. Вірус 6, 1, 1 типів зумовлює виникнення гострокінцевих кондилом та верукозного (бородавчастого) раку вульви.

Рак вульви може виникати на тлі ендокринних порушень за відсутності клінічних і цитологічних ознак вірусної контамінації. Цими порушеннями є короткий репродуктивний період, пізнє менархе, рання менопауза, а також гіпоестрогенія, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

До передракових захворювань належать процеси, що супроводжуються диспластичними змінами шкіри і слизової оболонки вульви: пігментна ксеродерма; дискератоз; хвороба Боуена; еритроплакія; лейкоплакія. Лейкоплакія може бути клінічним проявом різних проліферативних станів епітелію — від гіперкератозу до початкового інвазивного раку.

### **Фактори ризику розвитку раку товстої і прямої кишки**

Частота раку товстої кишки в чоловіків і жінок віком до 50 років приблизно однакова. У старшому віці жінки хворіють рідше.

Інтенсивна фізична активність може знижувати ризик розвитку раку товстої кишки на 50 %, оскільки фізична активність знижує ризик утворення аденоматозних поліпів. В основі цього явища лежать прискорене просування їжі по кишках, знижений рівень інсуліну в крові і зміна вмісту простагландинів.

Ожиріння у чоловіків і жінок пов'язане з підвищеним ризиком утворення поліпів і раку товстої кишки. Це, можливо, залежить від концентрації інсуліну й інших факторів росту.

Вживання полівітамінів, часте споживання овочів і фруктів знижують ризик розвитку раку товстої кишки на 30—50 %. Захисний ефект дає їжа, багата на волокна. Фрукти й овочі зменшують проліферацію, справляють антиоксидантну дію, впливають на ферменти, метаболізм канцерогенів, збільшують об'єм випорожнень. Надмірне споживання червоного м'яса підвищує ризик розвитку раку товстої кишки.

Існує зв'язок між вживанням алкоголю та курінням і підвищенням ризику виникнення раку товстої кишки. Фактором ризику раку товстої кишки є збільшений рівень білків і жирів. Жирна їжа спричинює підвищення рівня жовчних кислот, які під впливом мікрофлори кишок утворюють стимулятори пухлинного росту. Певну канцерогенну дію справляють самі жовчні кислоти, видозмінені жовчні пігменти, домішки консервантів у продуктах харчування.

Серед захворювань, на тлі яких може виникнути рак, основними є неспецифічний виразковий коліт і поліпоз. Зрідка малігнізуються дрібні ювенільні та гіперпластичні поліпи, аденоматозні поліпи малігнізуються частіше. На тлі неспецифічного виразкового коліту рак розвивається у 2,5—12,5 % випадків.

### **Фактори ризику розвитку раку легень**

Серед причин розвитку раку легень найбільше значення мають куріння, забруднення атмосферного повітря хімічними канцерогенами, підвищена радіація.

У тютюновому димі міститься понад 400 різних хімічних сполук, із них понад 40 канцерогенів. У великих містах атмосферне повітря забруднене хімічними канцерогенами і речовинами, що подразнюють бронхи.

Ще один фактор ризику виникнення раку легень — азбест, який спричинює такі захворювання, як азбестоз і мезотеліома плеври й очеревини. У хворих на азбестоз бронхогенний рак легень виникає в 10 разів частіше, ніж серед осіб інших професій. Вищим є ризик захворіти на рак легень у працівників гірничодобувної промисловості, на виробництвах нафтопродуктів, нікелю, хрому, кадмію, берилію, селену, кобальту.

## **Рак шкіри**

Серед факторів ризику розвитку раку шкіри — інсоляція, тривалий контакт із хімічними канцерогенами, термічні опіки, радіоактивне опромінення.

Передракові захворювання шкіри класифікують на облігатні і факультативні. Облігатний передрак шкіри — пігментна ксеродерма і хвороба Боуена — трапляються рідко. До факультативного передраку належать старечі гіперкератози, кератоакантоми, шкірний ріг, рубці шкіри, трофічні виразки й нориці.

### **Фактори ризику розвитку раку нижньої губи**

Факторами ризику розвитку раку нижньої губи є тривалий вплив атмосферних коливань, таких як зміна вологості, температури, тривала інсоляція, куріння, хронічна травматизація губ, вірусна інфекція, порушення гігієни порожнини рота.

До облігатного передраку нижньої губи належать вогнищеві дискератози і папіломи. Розрізняють продуктивні і деструктивні форми дискератозів. Продуктивна форма — утворення вогнищ лейкоплакії з плоскими виступами на червоній облямівці губ або розростання у вигляді шкірного рогу. Деструктивна форма (еритроплакія) — поява на червоній облямівці обмежених ерозій, тріщин і виразок.

### **Фактори ризику розвитку раку язика**

До факторів ризику розвитку раку язика належать хронічна травматизація гострими уламками зубів, невдало підібраними протезами; хронічні опіки етиловим спиртом, гострою та гарячою їжею; куріння; передракові захворювання раку язика: лейкоплакія, лейкокератоз, еритроплакія, хронічні виразки, тріщини язика.

### **Фактори ризику розвитку раку щитоподібної залози і гортані**

Пухлини щитоподібної залози виникають унаслідок гальмування функції щитоподібної залози, зумовленого дефіцитом йоду, антитироїдними препаратами, іонізуючим випромінюванням. Проліферацію епітелію щитоподібної залози стимулюють тиреотропні гормони гіпофіза і деякі канцерогени.

Факторами ризику виникнення злоякісних пухлин гортані є куріння, канцерогенні хімічні агенти, професійні шкідливості, хронічні запальні процеси в гортані. До передракових захворювань із високою частотою малігнізації належать папіломи і папіломатоз. До захворювань із низькою частотою малігнізації (факультативні) належать фіброма і кісти.

### **Фактори ризику розвитку раку стравоходу**

Висока захворюваність на рак стравоходу в Гренландії, Ісландії, Якутії свідчить як про роль навколишнього середовища, так і про значення традиційного харчування в цих регіонах. Грунти в названих регіонах — солончаки. Люди харчуються гарячим риб'ячим жиром, строганиною із замороженого м'яса й риби, вживають міцні спиртні напої, багато курять. Унаслідок цього виникають пухлинні зміни стравоходу (лейкоплакія, езофагіт), а згодом — рак стравоходу. При раку стравоходу езофагіт діагностують у 40 % хворих, лейкоплакію — у 30 %.

### **Фактори ризику розвитку раку шлунка**

До передпухлинних захворювань шлунка належать анацидний гастрит, особливо з дисплазією епітелію, метапластичний гастрит, гіперпластичний гастрит (хвороба Менетріє), аденоматозні поліпи, множинний поліпоз шлунка, перніціозна анемія.

Після резекції шлунка захворювання на рак кукси становить приблизно 20 %.

Несприятливу роль у виникненні раку шлунка відіграють вуглеводна їжа, дефіцит вітамінів, особливо А, аскорбінової кислоти. Вищий показник захворюваності на рак шлунка спостерігається в регіонах із надмірним умістом нітратів у ґрунті, воді і продуктах харчування. Нітрати під час взаємодії в шлунку з амінами утворюють канцерогенні нітрозозаміни, особливо в разі зниженої кислотності шлункового соку. Їжа з підвищеним умістом бензпірену спричинює рак шлунка. Також небезпечними є вживання міцних спиртних напоїв, куріння. Захворюваність на рак шлунка серед курців у 4 рази вища, ніж серед тих, хто не курить. Споживання солоних продуктів підвищує ризик виникнення раку в кілька разів. Захворюваність на рак шлунка зумовлюють дефіцит кобальту, магнію в ґрунті і продуктах харчування, надмірна кількість цинку, міді. У родичів хворих на рак шлунка ризик захворювання вищий.

### **Фактори ризику розвитку раку печінки і підшлункової залози**

Відомий фактор ризику гепатоцелюлярного раку — афлатоксин, продукт життєдіяльності пліснявого грибка, що уражує зерно, борошно тощо. Канцерогенним фактором є вірусний гепатит типу В. Рак печінки може спричинити квашіоркор — захворювання, що є наслідком білкового голодування в дітей. Виявлено кореляцію між захворюваністю на холангіоцелюлярний рак печінки і поширенням опісторхозу печінки.

Факторами ризику розвитку раку підшлункової залози є продукти з підвищеним умістом білків і жирів, дефіцит вітамінів А і С, алкоголь, куріння, канцерогени в продуктах харчування (нітрити, нітрати).

### **Фактори ризику розвитку пухлин кісток**

Деякі автори факторами ризику розвитку сарком кісток вважають травму. Інші дотримуються думки, що травма зумовлює активацію пухлинного процесу, але не спричинює його. Найімовірнішими факторами ризику є канцерогени і радіація. Доведено роль флуоресцентних фарб, радіоактивного стронцію, цезію, берилію та імунодепресантів у виникненні сарком кісток.

### **Фактори ризику розвитку саркоми м'яких тканин**

Для розвитку саркоми м'яких тканин мають значення радіація і хімічні канцерогени. Доведено зв'язок саркоми м'яких тканин із деякими спадковими захворюваннями. Саркома може виникнути після тривалого лімфостазу внаслідок радикальної мастектомії.

### **Фактори ризику розвитку хвороби Годжкіна**

Ризик розвитку хвороби Годжкіна дещо підвищений після перенесеного інфекційного моноклеозу, тонзил- та апендектомії, у працівників лісу. Відзначають сімейні випадки хвороби. Доведено роль вірусу Епштейна—Барр у виникненні цієї патології.

### **Фактори ризику розвитку пухлин нирок**

Однією з причин виникнення пухлин нирок є дисбаланс статевих гормонів, зокрема естрогенів. Рак нирки може бути спричинений опроміненням і такою хімічною речовиною, як антрахінолін.

### **Фактори ризику розвитку раку сечового міхура**

Рак сечового міхура спричиняють хімічні канцерогени (аміносполуки ароматичного ряду, які є проміжними продуктами синтезу в процесі виробництва синтетичних барвників). Працівники анілінофарбових виробництв постійно контактують із цими канцерогенами, тому вони найчастіше хворіють на рак сечового міхура. Проникаючи крізь шкіру, легені, через травний тракт, ці сполуки виділяються із сечею у вигляді ефірів сірчаної та глюкуронової кислот.

Факторами ризику розвитку раку сечового міхура є куріння (підвищує ризик у 20—40 разів), пестициди у питній воді, віруси.

### **Фактори ризику розвитку пухлин яєчка**

Розвиток пухлин яєчка спричиняють гормональні порушення і такі процеси, як крипторхізм, гіпоплазія яєчка, запальні процеси, травми. Пухлини яєчка можуть виникнути в дітей, матері яких під час вагітності вживали гормональні препарати (естрогени).

### **Фактори ризику розвитку раку передміхурової залози**

Поява пухлин передміхурової залози залежить від гормональних впливів. Про це свідчить той факт, що у хворих на рак передміхурової залози підвищений уміст андрогенів. Кастрація і вживання естрогенів дають лікувальний ефект.

У розвитку раку цієї локалізації не виключена роль їжі, багатой на жири і білки, надмірної сексуальної активності, підвищеного вмісту важких металів у продуктах харчування.

### **Фактори ризику розвитку раку статевого члена**

Найважливішими етіологічними факторами раку статевого члена є порушення гігієни. Смегма, яка накопичується за передньою шкірочкою, має канцерогенні властивості. Негативний вплив чинить смегма в дитячі та юнацькі роки. Обрізання передньої шкірочки в дорослому віці профілактичного значення не має.

## **Розділ 5**

### **МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ**

На сучасному етапі розвитку клінічної онкології діагностика пухлинних захворювань пов'язана із застосуванням цілого комплексу інструментальних високотехнологічних методів дослідження, які виконують у лікувально-профілактичних закладах різного рівня і профілю. Грамотно спланована діагностична програма, застосування адекватних методів інструментальної діагностики дають змогу отримати максимально повне уявлення про характер пухлинного ураження, правильно спланувати спеціальне лікування і прогнозувати наслідки.

Технологічний прорив кінця ХХ — початку ХХІ ст. відкрив клініцистам для користування широкий спектр діагностичних методик. Проте під час обстеження конкретного хворого подекуди буває складно створити раціональний діагностичний алгоритм. Тому одним із найважливіших завдань є створення уніфікованої системи стандартизації методів діагностики злоякісних новоутворень.

Стандарти — це нормативні документи, що визначають вимоги до діагностики і лікування хворих із певним діагнозом, синдромом тощо. Стандартний підхід до діагностики злоякісних новоутворень передбачає використання тих або інших методів з позиції їх медичної ефективності, економічної відповідності певній клінічній ситуації. Проте слід зазначити, що часом виникають ситуації, коли потрібно індивідуалізувати підходи до діагностики і використати методи, не передбачені стандартами в конкретній ситуації.

В Україні чинними є «Стандарти дослідження та лікування злоякісних новоутворень», що були розроблені провідними фахівцями наукових онкологічних закладів України. У документі наведено докладний перелік обов'язкових і додаткових методів обстеження онкологічних хворих, що дає змогу ефективно використовувати всі доступні методи діагностики.

#### **5.1. НЕІНВАЗИВНІ ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ**

До неінвазивних інструментальних методів обстеження належать рентгенологічний, радіонуклідний, магнітно-резонансний, ультрасонографічний.

##### **Рентгенологічний метод діагностики**

Застосування рентгенологічного методу в сучасній онкології залишається актуальним і обов'язковим, незважаючи на те що цей метод був запропонований В.К. Рентгеном ще в 1895 р. За допомогою цього методу можна отримати зображення структури і форми майже будь-якого органа, визначити його функціональ-

ний стан. Рентгенологічне дослідження дозволяє зробити можливий висновок про доброякісний або злоякісний характер пухлинного росту. Рентгенодіагностика онкологічних захворювань ґрунтується на рентгеносеміотичі, яка представлена трьома основними синдромами:

1. Синдром деформації трубчастих і порожнистих органів. На рентгенограмах визначають звуження, розширення, деформації, непрохідність таких органів, як стравохід, шлунок, трахея, бронхи тощо.

2. Синдром ущільнення тканини. Типовий для легеневої тканини (ателектаз у разі закупорювання відповідного бронха пухлиною), пухлин середостіння (наявність округлих тіней).

3. Синдром деструкції тканини виражений у тканинах, які самі дуже добре контрастують (кістки як при первинному ураженні, так і при метастатичному).

Рентгенологічне дослідження застосовують для оцінювання ефективності променевого лікування або хіміотерапії, для динамічного спостереження за хворими. Його діагностичні можливості можна значно розширити з допомогою спеціальних контрастних речовин, які вводять внутрішньоартеріально, ендолімфатично, у порожнини і в просвіт порожнистого органа для вивчення його форми, прохідності, внутрішнього рельєфу стінки (туге заповнення), наявності деформації і дефектів наповнення (рентгенографія шлунка, стравоходу, сечового міхура, товстої кишки тощо). За необхідності застосовують методики подвійного і потрійного контрастування з додатковим введенням повітря. Частина методик ґрунтується на накопиченні й евакуації органами рентгеноконтрастних речовин (дослідження прохідності травного тракту, сечовивідних шляхів тощо). Це дає змогу встановити точний діагноз, провести диференціальну діагностику, а також уточнити характер і локалізацію пухлини (її поширення на прилеглі органи і тканини). Однак рентгенологічне дослідження неефективне для виявлення мікроінвазивного раку, оскільки воно дозволяє побачити пухлину з мінімальними розмірами 1—2 см, що не завжди є своєчасним.

Для виявлення патологічного процесу рентгеноскопію і рентгенографію обов'язково виконують у двох проекціях (це особливо важливо під час дослідження грудної клітки, (оскільки пухлина може ховатися за тінню серця, діафрагми тощо). Як додаткові методики можуть застосовуватися:

- томографія — метод шарового рентгенологічного дослідження, що дає можливість отримати окреме зображення окремих шарів досліджуваного об'єкта;
- пневмомедіастинографія, ретропневмоперитонеум — введення повітря в середостіння або заочеревиний простір;
- ангіографія (флебографія) — дослідження з болюсним внутрішньосудинним введенням спеціальних контрастних речовин;
- лімфографія — дослідження з введенням спеціальних лімфотропних контрастних речовин;
- контрастна рентгенографія жовчовивідних і сечовивідних шляхів, жіночих статевих органів, нориць тощо: ретроградна холецистохолангіографія, уретеропієлографія, пневмопельвіографія, гістеросальпінгографія, сіалографія тощо;
- видільна контрастна рентгенографія — з використанням контрастної речовини, що виділяється із сечею, жовччю тощо: видільна урографія, холецистохолангіографія;
- мамографія — один з основних методів дослідження грудної залози, дає змогу виявити в тканині залози ущільнення, що не пальпуються, розмірами від 3



до 5 мм, а також зміни, які можуть свідчити про можливий розвиток пухлини. Зазвичай виконують по два знімки кожної залози в різних проекціях. Основний недолік методу — опромінення грудної залози, яке може призвести до виникнення радіоіндукованої пухлини. Тому в жінок віком до 45 років мамографію застосовують лише, за підозри на рак, а жінкам у менопаузі її рекомендують як метод скринінгу. Застосування мамографії дало можливість знизити показник смертності від раку грудної залози у жінок віком понад 50 років на 35 %;

- флюорографія (дрібнокадрова: 24 × 24 мм або 35 × 35 мм; великокадрова: 70 × 70 мм або 100 × 100 мм) — метод для дослідження органів грудної клітки, грудних залоз, кісткової системи. Великокадрова флюорографія за інформативністю наближується до рентгенографії. Останніми роками широкого впровадження набула цифрова флюорографія.

Широке використання комп'ютерної техніки сприяло розробленню цифрових засобів отримання рентгенівського зображення. Для цих засобів характерним є подача рентгенівського зображення у цифровому варіанті. Відповідно розрізняють такі системи цифрової рентгенографії: електронно-оптичну, сканувальну, люмінесцентну і пряму. Перевагами цифрової рентгенографії є висока якість зображення, знижене променеве навантаження і можливість зберігати зображення на електронних носіях.

### **Комп'ютерна томографія**

Значний прогрес у галузі діагностики пухлинних утворень забезпечила КТ. Метод запропонували у 1972 р. Годфрі Хаунсфілд і Аллан Кормак, удостоєні за цю розробку Нобелівської премії 1979 р.

Серед методів, що дають змогу одержувати зображення різних ділянок людського тіла, КТ відводиться роль стандарту. Метод наділений високою роздільною здатністю і дає можливість діагностувати новоутворення внутрішніх органів розмірами від 0,5 см.

Прогрес комп'ютерних томографів пов'язаний зі збільшенням кількості детекторів і таким чином збільшенням кількості проекцій, що отримуються одночасно. В апаратах IV покоління довстановлено 1088 люмінесцентних датчиків, що розташовані по всьому колу гантрі, обертається тільки рентгенівська трубка. Завдяки цьому методу час оберту становить 0,7 с. Сучасні методи КТ дають змогу реконструювати об'ємні зображення досліджуваного об'єкта.

### **Магнітно-резонансна томографія**

Метод ґрунтується на реєстрації електромагнітних хвиль ядер клітин (так звана МРТ-інтроскопія). Це дає змогу розрізнати зображення тканин, при цьому мінімальні розміри виявлених патологічних включень можуть становити частки міліметра. Шкідливі наслідки застосування МРТ не встановлено. На відміну від рентгенівської КТ, МРТ отримує зображення органів у будь-якій проекції. У зв'язку з тим що в основі методу лежить зміна магнітного поля ядер клітин і пов'язана з ним зміна концентрації іонів водню, МРТ можна застосовувати для діагностики функціональних порушень. Це відкриває нові можливості в галузі дослідження біології пухлинної клітини і розроблення критеріїв, що характери-

зують ефективність протипухлинного лікування при динамічному спостереженні.

Переваги МРТ: метод дає змогу досягати винятково високого контрастування тканин, у ході одного дослідження одержувати зображення в усіх анатомічних проекціях, вивчати динамічні процеси, пов'язані з рухом біологічних рідин (крові, спинно-мозкової рідини, сечі, жовчі), а також завдяки застосуванню контрастних речовин з високою точністю розрізнити перитуморальний набряк і власне пухлину. Недоліками МРТ є досить висока вартість дослідження, а також неможливість його проведення за наявності у пацієнта феромагнітних імплантатів.

### Ультразвукова діагностика (сонографія)

УЗД є одним з основних методів комплексної діагностики онкологічних захворювань, ґрунтується на вивченні органів і тканин за допомогою ультразвукових хвиль. Дослідження проводять за допомогою спеціальних приладів, що випромінюють (частота коливань від 2 до 10 МГц) і одночасно вловлюють ультразвукові хвилі. УЗД — простий, швидкий, безпечний і не обтяжливий для пацієнта метод. Оскільки ультразвукова томографія поєднує в собі високу інформативність із простотою і безпекою дослідження, її широко використовують як обов'язковий метод дослідження у разі підозри на рак будь-якої локалізації для виключення наявності метастазів у внутрішніх органах. Під контролем УЗД можна робити пункцію новоутворення.

Ультразвукові методи, які застосовують у медицині, поділяють на скринінгові, базові та спеціалізовані (експертні). **Скринінгові процедури** розраховані на виділення патологічних ділянок на тлі нормальної тканини. **Базові дослідження** включають вивчення стану органів черевної порожнини, заочеревинного простору, малого таза, щитоподібної та грудних залоз, лімфатичних вузлів. **Спеціалізовані дослідження** виконують із застосуванням внутрішньопорожнинних датчиків (ректального, вагінального, стравохідного), високочутливих кардіосудинних датчиків, датчиків для виконання пункцій і біопсій. Сучасні апарати оснащені функцією соно-КТ (виконання поперечного зрізу з отриманням картини, подібної до такої при КТ).

Останнім часом значного поширення набула **доплеросонографія** — УЗД з використанням ефекту Допплера. При цьому стало можливим спостерігати напрямок і швидкість кровотоку в судинах органа чи патологічного утворення, що дає додаткову цінну інформацію про його будову.

### Радіонуклідна діагностика

Радіонуклідна діагностика в онкології має велике значення і є обов'язковою для сучасної онкологічної клініки. Принцип роботи методу ґрунтується на вибіркового поглинанні деяких радіоактивних речовин (ізотопів) певними тканинами. З'ясування просторового розподілу радіоактивного ізотопу в організмі отримало назву **сцинтиграфії** або **радіоізотопного сканування**. Для дослідження використовують хімічні сполуки, у яких стабільний атом замінено на радіоактивний (радіофармпрепарат). Нагромадження останнього виявляють з допомогою приладів, що

фіксують радіоактивне випромінювання (гамма-камера, емісійний комп'ютерний томограф). Статична сцинтиграфія дає змогу скласти уявлення про розміри, структуру, топографоанатомічні особливості досліджуваного органа. Для цього використовують препарати, які відносно довго затримуються і повільно перерозподіляються в досліджуваному органі або уражених тканинах. Оцінювання функціонального стану досліджуваного органа або системи можливе у разі застосування таких радіофармакологічних препаратів, концентрація яких в органі швидко змінюється в часі. Радіоізотопне сканування застосовують для первинної й уточнювальної діагностики. Основні завдання радіоізотопного сканування в клінічній онкології: 1) діагностика первинної пухлини; 2) вивчення поширеності пухлинного процесу; 3) оцінювання ефективності лікування онкологічного хворого; 4) виявлення рецидивів захворювання.

Для діагностики пухлинного ураження лімфатичної системи широко застосовують **непряму радіолімфографію** з використанням радіофармакологічних препаратів  $^{99m}\text{Tc}$  або  $^{113m}\text{In}$ . Нижня непряма радіолімфографія дає змогу отримати зображення пахвинно-стегнових, зовнішніх і загальних клубових, парааортальних лімфатичних вузлів. Пахові, над- і підключичні вузли досліджують шляхом виконання верхньої радіолімфографії.

Для діагностики вогнищевих уражень в онкологічних хворих застосовують також **сцинтиграфію** кісткового мозку, надниркових залоз, щитоподібної залози, головного мозку, загрудинної залози, слинних залоз та інших органів.

**Радіоімуносцинтиграфія** — метод, що ґрунтується на імунній реакції антиген—антитіло. При цьому антитіла, мічені радіонуклідами, вводять хворому внутрішньовенно. Ці антитіла одержують шляхом гібридомного методу, вони є моноклональними і тропними до тумороспецифічних або так званих пухлино-асоційованих антигенів. Після ін'єкції радіофармпрепарати накопичуються в пухлині. Реєстрація  $\gamma$ -випромінювання зовнішніми засобами дає змогу визначити наявність злоякісної пухлини і віддалених метастазів, рецидиву пухлини. Ідеальний антиген повинен бути тумороспецифічним, продукуватися усіма клітинами пухлини в кількості, достатній для зв'язування із циркулюючими антитілами, бути в пухлині у неметаболізованому вигляді. Цим вимогам достатньою мірою відповідають такі антигени, як РЕА,  $\alpha$ -фетопротейн, трофобластичний  $\beta$ -глобулін, генотипові антигени при лейкемії і лімфомі, вірусзалежні антигени в гепатомах, епітеліальні поверхневі антигени в пухлинах яєчників, при колоректальному раку, раку грудної залози. Радіоактивними мітками можуть бути  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  або  $^{111}\text{In}$ .

Поєднання різних методів діагностики із застосуванням радіонуклідного методу значно розширює можливості ранньої діагностики онкологічного захворювання і визначення ступеня його поширення, але не слід забувати, що будь-які патологічні процеси (запалення, кісти, рубцеві і дистрофічні процеси) здатні призвести до зникнення або зниження функції паренхіми органа.

### Термографія в онкології

Термографічний метод ґрунтується на реєстрації асиметричних гіпертермічних ділянок над зоною локалізації пухлини. Найчастіше в діагностиці новоутворень застосовують дистанційну інфрачервону термографію; цей метод називають ще теплобаченням. Злоякісні новоутворення візуалізуються на термограмах пато-

логічною гіпертермією, що зумовлено високим рівнем метаболічних процесів і особливостями кровопостачання пухлини. Термографія спрямована на вирішення таких завдань: 1) диференціальна діагностика доброякісних і злоякісних пухлин; 2) визначення поширеності пухлинного процесу; 3) діагностика рецидивів і метастазів під час спостереження за хворими в динаміці із застосуванням теплобачення; 4) прогнозування перебігу пухлинного процесу з урахуванням ступеня вираженості й ураженої площі; 5) контроль за ефективністю консервативного протипухлинного лікування. Найбільшого поширення набула термографія для обстеження хворих із пухлинами грудної та щитоподібної залоз, м'яких тканин, кісток, шкіри, ЛОР-органів і при лімфопроліферативних захворюваннях. Точність термографічної діагностики в межах 80—85 %. Крім цього, це економний і повністю безпечний метод дослідження.

### **Позитронно-емісійна томографія**

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) — найефективніший метод клінічного обстеження пацієнтів з онкопатологією. Завдяки ПЕТ можна одержувати унікальну інформацію про метаболічну активність пухлин і зміни метаболізму, пов'язані із проведеною терапією. За швидкістю й інтенсивністю накопичення мічених ізотопами метаболітів чи спеціальних лікарських препаратів можна судити про біологічні особливості пухлинної тканини порівняно з інтактною тканиною, а також (що має особливе значення для онкології) оцінювати ефективність лікування і складати прогноз подальшого перебігу процесу.

В онкологічній практиці з допомогою ПЕТ виявляють пухлинні вогнища і оцінюють їхню активність. Принцип функціональної візуалізації пухлин вигідно відрізняє ПЕТ від анатомо-топографічних методів променевої діагностики (ультразвукової томографії, рентгенівської комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії), які оцінюють динаміку пухлинних субстратів щодо зміни їхніх розмірів й структури. Специфічність ПЕТ полягає в можливості візуалізації життєздатної пухлинної тканини і оцінюванні її біологічної активності за ступенем інтенсивності накопичення в тканинах метаболічного радіофармакологічного препарату. Таким чином, ПЕТ забезпечує можливість отримання унікальної інформації: вірогідну диференціальну діагностику злоякісних пухлин, доброякісних новоутворень і непухлинних захворювань; точне визначення регіонарної і віддаленої поширеності пухлинного процесу в усьому організмі, об'єктивне оцінювання ефективності лікування, а також раннє виявлення рецидивів.

ПЕТ/КТ — комбінований діагностичний комплекс, що поєднує; можливість використати переваги чіткого анатомічного зображення внутрішніх органів з допомогою рентгенівського комп'ютерного томографа і «фізіологічність» інформації, що отримують за допомогою ПЕТ, шляхом «злиття» (fusion) їх на одному зображенні.

Комплексне застосування КТ/ПЕТ-томографії максимально точно визначає межі пухлинного вогнища і забезпечує мінімальну пошкоджувальну променеву дію на прилеглі тканини.

## 5.2. ЕНДОСКОПІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ендоскопічні дослідження є важливим методом сучасної діагностики злоякісних новоутворень. Уся ендоскопія базується на отриманні безпосередніх зображень порожнистих внутрішніх органів за допомогою спеціальних пристроїв — ендоскопів, які можуть бути жорсткої або гнучкої конструкції.

У 1806 р. Філіп Боззіні (Ph. Bozzini), якого вважають винахідником ендоскопа, сконструював прилад для дослідження прямої кишки і матки. Це жорстка трубка із системою дзеркал і лінз, а джерелом світла слугувала свічка. На жаль, авторові не судилося використати прилад для досліджень на людях, оскільки він був покараний медичним факультетом університету Відня «за цікавість». Уперше в клінічній практиці ендоскоп застосував військовий хірург В. Бюмонт у 1822 р. Першу ендоскопічну гастроскопію виконав Адольф Куссмауль у 1868 р. професійному цирковому ковтачеві шлаг, його апарат був металевою трубкою завдовжки 47 см і діаметром 13 мм. У 1881 р. І.А. фон Мікулич-Радецький створив перший гастроскоп, придатний до практичного використання. Перший гнучкий гастроскоп, який складався із системи трубок і лінз, сконструював Рудольф Шіндлер у 1932 р.

Можливості ендоскопії суттєво розширилися у другій половині ХХ ст. з появою скляних волоконних світловодів і на їхній основі — приладів світловолоконної оптики.

Перший волоконний ендоскоп для огляду шлунка і дванадцятипалої кишки був продемонстрований Базилем Гиршовичем і співавторами з університету Мічигана в 1958 р. У 1960 р. прилад був успішно випробуваний для обстеження дистальних відділів товстої кишки. Досконалу модель, що забезпечила широке застосування фіброколоноскопії, розробили К. Negasako і співавтори в 1970 р.

Ендоскопи мають високі діагностичні та експлуатаційні можливості. Їхній дистальний кінець згинається в 4 напрямках на 90—100°, оптична система забезпечує огляд на 90—100°. Окрім того, є канали для подачі повітря і води (для промивання лінзового вікна), аспірації кишкового вмісту, додатковий канал для введення інертного газу, який запобігає вибухонебезпечності кишкового метану. Інструментальний канал дає змогу маніпулювати різними інструментами — для проведення біопсії, зупинення кровотечі, поліпектомії тощо. Можливі фотографування ендоскопічної картини, демонстрація її на телевізійній приставці і запис на відео. Сучасні моделі ендоскопів дають змогу виконати ендоскопічні хірургічні операції: мукозектомію при ранньому раку шлунка, поліпектомію при поліпозі товстої кишки, видалення пухлин трахеї і бронхів тощо.

Основні види ендоскопічної біопсії — щипцева, шіткова (браш-біопсія) і петлею. Методом щипцевої біопсії спеціальними щипцями відкушують шматочки тканин, шіткової — зішкрябують поверхневі шари зі стінки (виконують у важкодоступних ділянках, наприклад у дрібних бронхах), петльової — частково чи повністю видаляють екзофітні новоутворення.

Використання жорстких ендоскопів виправдало себе у проктологічній практиці (ректороманоскопія), в анестезіології (ларингоскопія) та деяких інших вузьких галузях медицини.

Найширшого застосування набула **фіброгастродуоденоскопія (ФГДС)**. Ендоскопічне дослідження стравоходу дає можливість діагностувати більшість видів

пухлин цього органа, отримати непрямі ознаки новоутворень середостіння й ураження лімфатичних вузлів. У діагностиці пухлин шлунка обов'язковим є роздування його повітрям для виявлення ригідних ділянок. Метод високоефективний у розпізнаванні екзофітних пухлин. Діагностика ендофітних новоутворень і тих, що ростуть назовні від органа або поза ним, дещо утруднена через відсутність прямих візуальних ознак на слизовій оболонці. Аналогічні закономірності діють у діагностиці раку дванадцятипалої кишки і великого дуоденального сосочка.

**Фібробронхоскопія** включає загальний огляд усього трахеобронхіального дерева і цілеспрямоване вивчення патологічно змінених бронхів. Один із відокремлених видів такої процедури — фібрларингоскопія, яку можна проводити спеціальним приладом — фібрларингоскопом або звичайним фібробронхоскопом.

У діагностиці центрального ендообронхіального (екзофітного) раку легень фібробронхоскопія ефективна навіть у разі малих розмірів пухлини. При перибронхіальному раку (вузловому або розгалуженому), що характеризується підслизовим ростом, діагноз встановлюють за непрямими ознаками з урахуванням рентенологічних даних або під час виконання трансbronхіальної пункційної біопсії. Непрямими симптомами є випинання слизової оболонки бронхів, інфільтрація, нечіткий малюнок хрящових кілць, ригідність стінок під час інструментальної пальпації.

**Торакоскопія** набула широкого застосування у вигляді відеоторакоскопії. Через невеликий розріз у межребровому проміжку в грудну порожнину вводять ендоскоп для огляду парієтальної і вісцеральної плеври (частково — парамедіастинальної), поверхні легені. Метод дає можливість визначити і верифікувати пухлини і навіть дрібні метастатичні вузли на плеві, виконати крайову біопсію тканини легені.

**Медіастиноскопія** — особливий метод, який використовують для вивчення середостінних лімфатичних вузлів. Дослідження проводять під наркозом, через розріз над яремною вирізкою груднини або в парастернальній ділянці між I—III ребрами, охоплює тільки переднє середостіння. Метод застосовують за відсутності чітких даних про стан лімфатичних вузлів середостіння, проявів захворювання інших органів і систем. Значних переваг над діагностичною торако- і медіастинотомією немає.

**Лапароскопію** виконують жорстким лапароскопом за застарілою методикою або гнучким апаратом у сучасному варіанті відеолапароскопії. Оглядають органи черевної порожнини і малого таза, що не мають інвазивного внутрішнього доступу через анатомічні структури (нижня поверхня печінки, парієтальна і вісцеральна очеревина, частина кишок, частина жіночої статеві сфери). Основне застосування лапароскопії — пошук віддалених метастазів, черевних та інших позаорганих пухлин із подальшою біопсією.

**Фіброколоноскопія** — надійний метод діагностики патології товстої кишки, дозволяє обстежити орган по всій довжині (тотальна фіброколоноскопія) або лише дистальний відділ (сигмоскопія). Дослідження дає можливість виявити органічні стенози, у тому числі спричинені ендофітним раком, і екзофітні пухлини, проводити їх біопсію. Для полегшення огляду петлі кишки роздувають повітрям. Можуть бути виявлені ознаки стиснення ззовні пухлиною іншого органа або лімфатичними вузлами. З лікувальною метою використовують для поліпектомії.

**Холестохолангіоскопія** вимагає застосування особливого надтонкого фіброендоскопа для візуального вивчення причин механічної жовтяниці. У зв'язку з

порушенням прохідності жовчних шляхів і високою вартістю апаратури цей метод застосовують рідко.

**Цистоскопію** використовують для діагностики пухлин сечового міхура в комбінації з хірургічною ендоскопічною системою (відеорезектоскоп). Дає можливість проводити малотравматичні операції при цій патології.

Ендоскопічні холецистохолангіографія і бронхографія належать до рентгено-ендоскопічних процедур, які виконують у рентгенівському кабінеті під рентгено-телевізійним контролем із наступною рентгенографією.

Серед ендоскопічних методів діагностики особливе місце займає **капсульна ендоскопія**. Ендоскопічні відеокапсули являють собою капсули з прозорого полімеру (розміром 11×26 мм), які містять мікровідеокамери, джерело світла, джерело живлення і пристрій, який передає відеосигнал. Розмір їх можна порівняти із звичайною лікарською капсулою. Капсулу ковтають і вона природним шляхом проходить через увесь травний тракт, що дає змогу реєструвати зміни слизової оболонки і перистальтику різних відділів кишечника.

Ендоскопічні відеокапсули фіксують зображення з частотою два кадри за секунду і передають дані за допомогою радіочастот на записувальний пристрій. Після завершення запису дані обробляють на комп'ютері, програмне забезпечення якого дає змогу виконати повний аналіз отриманого зображення на моніторі. Капсула одноразова, виводиться з організму природним шляхом. Метод фізіологічний і комфортний для пацієнта. Капсульна ендоскопія сертифікована у США, країнах Євросоюзу, Австралії.

## ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

### Розділ 6

#### ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Для лікування хворих на рак сучасна медицина використовує хірургічний метод, променеву терапію, медикаментозне лікування. Оскільки протягом останніх 20 років минулого століття відбувся значний прогрес у розумінні молекулярної біології злоякісного росту, з'явилися нові біотехнології і нові ліки, співвідношення методів лікування онкологічної патології кардинально змінилося. Важливо усвідомити місце кожного методу в терапії раку, його можливості і співвідношення з іншими методами.

Хірургічне лікування злоякісних пухлин розпочалося з раку грудної залози. На розроблення методики радикальної мастектомії медична спільнота витратила понад 50 років — від теоретичного обґрунтування операції С.Н. Моог (1840) до практичного її здійснення W. Halsted і W. Meyer (1890—1894).

Радикальна мастектомія значною мірою дала можливість контролювати місцевий перебіг хвороби — суттєво зменшився відсоток локальних рецидивів. Опубліковані згодом віддалені результати операції свідчили про велике значення стану регіонарних лімфатичних вузлів для тривалої виживаності хворих, на підставі чого W. Halsted сформулював концепцію поетапного розвитку пухлинного процесу: локальне вогнище в органі → регіонарні лімфатичні вузли → метастази у віддалені органи. Концепція декларує можливість хірургічноговилікування хворих від раку у разі виявлення його на першому етапі існування пухлини, частково — другому.

Перші повідомлення про застосування іонізуючого випромінювання (рентгенотерапія) для лікування раку (грудної залози, шкіри) з'явилися в 1896—1899 рр. Відкриття штучної радіоактивності та створення мегавольтних джерел випромінювання сприяли розширенню ролі променевої терапії в онкології. Комбінація радикальних операцій і променевої терапії (40—60-і роки XX ст.) сприяла поліпшенню результатів хірургічного лікування онкологічних хворих за рахунок зменшення кількості локальних і регіонарних рецидивів.

Як відомо, основною причиною смерті онкологічних хворих після хірургічного і променевого лікування є ускладнення, зумовлені виникненням віддалених



метастазів. Крім цього, у значної частини первинних пацієнтів хворобу діагностують на стадії гематогенної дисемінації. До 40-х років минулого століття методів лікування таких хворих не існувало. З'явилися вони після появи перших протипухлинних препаратів.

Історія хіміотерапії злоякісних пухлин розпочалася після завершення Другої світової війни. У 50—60-і роки минулого сторіччя було визначено, що за допомогою цитостатиків можна вилікувати дорослих і дітей із деякими видами пухлин. А порівняно із симптоматичним лікуванням протипухлинна терапія у деяких випадках збільшила тривалість і якість життя пацієнтів із дисемінованими (метастатичними) формами хвороби.

Подальший розвиток ендокринології і хіміотерапії зумовив розширення арсеналу і появу нових ефективніших протипухлинних препаратів і способів їх застосування. Сучасні успіхи молекулярної біології в пізнанні механізмів життєдіяльності нормальних і злоякісних клітин дали змогу зрозуміти специфічні ділянки канцерогенезу (рецептори, шляхи сигнальної трансдукції, окремі гени), які врешті визначають здатність клітин пухлини до апоптозу, проліферації, диференціації, адгезії, інвазії і метастазування. Це сприяло створенню таргетних препаратів (від англ. *target* — *ціль, мішень*) і переходу до молекулярно-націленого лікування пухлин.

Сьогодні медикаментозне лікування (цитостатичні, таргетні і гормональні препарати, меншою мірою біотерапія) стало невід'ємним компонентом лікувального процесу при багатьох локалізаціях пухлин і гемобластозах.

Зміна поглядів на лікування онкологічних хворих також пов'язана з прогресом у розумінні природного перебігу окремих видів злоякісних пухлин. Низкою експериментальних праць продемонстровано, що регіонарні лімфатичні вузли є ненадійним бар'єром на шляху поширення ракових клітин. Про це, зокрема, свідчили і клінічні спостереження за хворими на рак грудної залози, коли при розмірах первинної пухлини до 1 см і за відсутності регіонарних метастазів хворі помирили в дуже короткі терміни після радикальної операції через наявність віддалених гематогенних метастазів. На початку 60-х років ХХ ст. Робертом Фішером (R. Fisher) сформульовано альтернативну гіпотезу розвитку пухлинного процесу: злоякісні пухлини стають системними ще на етапі доклінічного формування первинного вогнища. Розуміння раку як системного захворювання в початкових стадіях розвитку пухлини призвело до зменшення ролі хірургії в лікуванні хворих і зростання значення медикаментозного лікування.

До застосування цитостатиків після радикальних операцій (ад'ювантна терапія) спонукали також спостереження щодо наявності «мануальної дисемінації» — викиду в циркулюючу кров пацієнта ракових клітин у процесі проведення хірургом мобілізації органа, у якому розміщена пухлина.

У 70—80-і роки минулого сторіччя результати клінічних досліджень довели, що доповнення радикальної операції хіміотерапією при злоякісних пухлинах окремих локалізацій (грудна залоза, ободова кишка, остеогенна саркома) суттєво подовжило життя хворих.

З іншого боку, усвідомлення особливостей віддаленого метастазування раку товстої і прямої кишки, нирок, саркоми м'яких тканин і кісток стало підставою для розширення показань до хірургічного лікування таких метастазів у печінці, легенях. Також було встановлено, що при деяких локалізаціях злоякісних пухлин

(яєчка, яєчники, нирки) зменшення пухлинного навантаження на організм (хірургічна циторедукція) сприяє покращанню наслідків хіміотерапії.

Таким чином, історія лікування онкологічних хворих пройшла багато етапів — від хірургічного методу, через його комбінації з променевою терапією і протипухлинними препаратами до сучасного мультидисциплінарного підходу, виробленого на підставі принципів доказовості. Доказова медицина — це «сумлінне, точне і розсудливе застосування кращих сучасних доказів для прийняття рішення про лікування окремих хворих» (Sackett D.L. et al., Evidence-base Medicine, 1997). Уперше запровадила принципи доказовості в онкології Американська асоціація клінічної онкології (ASCO; табл. 6).

Таблиця 6. Рівні доказовості Американської асоціації клінічної онкології

| Рівень | Тип доказовості                                                                                                                                                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | Докази отримано на підставі результатів мета-аналізу великої кількості добре запланованих контрольованих досліджень.<br>Рандомізовані дослідження з низьким рівнем псевдопозитивних і псевдонегативних помилок |
| II     | Докази побудовані на результатах не менше ніж одного добре запланованого експериментального дослідження.<br>Рандомізовані дослідження з високим рівнем псевдопозитивних і псевдонегативних помилок             |
| III    | Докази базуються на результатах добре запланованих експериментальних досліджень.<br>Нерандомізовані контрольовані дослідження однієї групи хворих, дослідження з групою історичного контролю                   |
| IV     | Докази отримано на підставі результатів добре запланованих неекспериментальних досліджень.<br>Непрямі порівняльні кореляційні дослідження і дослідження окремих випадків                                       |
| V      | Дослідження побудовано на клінічних випадках і прикладах                                                                                                                                                       |

Розроблення принципів клінічних досліджень в онкології започатковано наприкінці 40-х років минулого сторіччя зі створенням відповідних національних і міжнародних центрів. У США в 1955 р. створено організацію NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project), а в колишньому Радянському Союзі — Все-союзний хіміотерапевтичний центр (1967). У країнах Європи організовано аналогічні за метою структури. Створення центрів відобразило нові підходи до планування і проведення клінічних досліджень як форми запланованого експерименту для оцінювання його результатів на людях. Якщо в центрах вивчають вплив лікування на хворих сьогодні з метою використати його результати в майбутньому, то такі дослідження є проспективними. Визнано некоректним робити практичні висновки і давати рекомендації на підставі праць, у яких контрольна група спостережень формується виключно на даних «історичного контролю» або ретроспективного аналізу. Клінічні дослідження, у яких хворих до контрольної і дослідної груп залучають на підставі теорії про випадкові цифри, називають рандомізованими (від англ. random — *навмання*). Рандомізація стала золотим стандартом клінічних досліджень. Такий підхід забезпечує ідентичність між лікувальними групами за основними характеристиками пухлинного процесу, а додаткове застосування

ефекту плацебо дає змогу уникнути суб'єктивного впливу дослідника на результати роботи.

Зазвичай на одну і ту саму тему, наприклад ефективність ад'ювантної терапії раку грудної залози, у різних наукових центрах одночасно проводять багато досліджень. Надалі всі вони підлягають так званому системному огляду, суть якого полягає в прецизійному об'єднанні інформації з усіх опублікованих і неопублікованих досліджень на конкретну тему, а також мета-аналізу. Суть мета-аналізу полягає в узагальненні кількісних результатів оцінювання досліджуваного ефекту (наприклад, виживаність хворих) на підставі об'єднання результатів окремих клінічних досліджень для прийняття рішення про ефективність лікування і його застосування в повсякденній лікарській практиці. Оскільки під час мета-аналізу використовують значну кількість спостережень за хворими, вдається виявити ефект лікування з більшою точністю, ніж на ґрунті одного дослідження. Такий аналіз забезпечується сучасною статистичною базою, розробленою на підставі теорії ймовірності. В онкології враховують як відносний ризик зниження показника смертності від хвороби (hazard ratio), так і абсолютну користь, відсоток подовження виживаності протягом певного часу спостереження за хворими, якість їхнього життя.

Надалі міжнародні експерти на консенсусних конференціях за стандартне лікування рекомендують той метод(и), ефективність якого (яких) доведена результатами мета-аналізу розширених рандомізованих плацебо-контрольованих або порівняльних досліджень. Решту варіантів лікування, які проходять клінічне випробування для оцінювання їх ефективності і безпеки, відносять до експериментальних. Щоб експериментальне лікування було визнано ефективним, воно мусить дати кращі результати, ніж лікування в групі плацебо. Для практичного застосування переважно рекомендують методи лікування, які відповідають I і II рівням доказовості.

Інформація про ефективність діагностичних і лікувальних заходів подається в такому форматі: спочатку посилаються на праці, в яких започатковано нові підходи і вказано їх ефективність, а потім наводять результати рандомізованих контрольованих досліджень з перевірки зазначених методів лікування. Для впровадження у практику рекомендують лише ті з них, ефективність або перевагу яких доведено на підставі проспективних контрольованих рандомізованих досліджень і результати яких визнано провідними експертами як раціональні. Значення неконтрольованих, нерандомізованих досліджень невелике.

У повсякденній роботі онкологи широко використовують термін «радикальне лікування», протиставляючи його паліативному. Термін «радикальне» означає таке, що зорієнтоване на причину; спрямоване в корінь або джерело патологічного процесу, а «паліативне» — що полегшує, але не виліковує. В онкології посилаються на радикальну операцію. Чи вона відповідає суті терміну? Очевидно, що ні, оскільки спрямована не на причину хвороби, а на її наслідок.

Під **радикальним методом лікування** в онкології розуміють такий вплив на пухлинний процес, після якого сучасними методами діагностики в організмі хворих не вдається виявити ніяких ознак пухлинного процесу. Значні шанси на тривале життя хворих виникають тільки після так званих радикальних операцій. Кінцева мета їх — вилікувати хворого. Успішність радикального лікування онкологічних хворих залежить від поширення пухлинного процесу і визначається віддаленими наслідками. У стадії «раннього раку», коли пухлина не здатна до інвазивного рос-

ту і метастазування, хірургічне видалення (наприклад ендоскопічна мукозектомія при раку шлунка) сприяє повному одужанню. При раку I стадії більшості локалізацій 5-річна виживаність після радикальних операцій становить 85—95 %. Це означає, що у 5—15 % радикально прооперованих хворих протягом перших 5 років після хірургічного втручання буде зафіксовано прогресування пухлинного процесу, що й стане причиною смерті. Ще частіше це відбувається після радикальних операцій у хворих на рак II і особливо III стадії. Таким чином, стадія хвороби визначає кінцеву мету лікування (радикальне, паліативне чи лише симптоматичне). Тому радикальне хірургічне втручання значною мірою є умовним.

**Паліативне лікування** — вплив на пухлинний процес, після застосування якого сучасними методами діагностики в організмі хворого вдається визначити пухлинні елементи. Мета паліативного лікування — подовження життя, поліпшення його якості. Сьогодні всі методи лікування хворих із дисемінованими формами раку (IV стадія) переважно є паліативними. Інколи досягають 100 % регресії віддалених метастазів, проте хвороба прогресує і стає причиною смерті.

**Симптоматичне лікування** — ліквідація або суттєве полегшення клінічних проявів окремих найбільш обтяжливих ознак захворювання, які визначають тяжкість стану хворого і низьку якість життя на його термінальному відрізку. Мета лікування — оптимізація якості життя за рахунок постійної або тимчасової ліквідації окремих симптомів хвороби (біль, блювання, гіпертермія, неможливість споживати їжу природним способом, патологічні виділення, у тому числі накопичення рідини в анатомічних порожнинах організму, нормалізація фізіологічних відправлень тощо), які спричиняють фізичні, функціональні або психічні розлади. Симптоматичне лікування не завжди супроводжується прямим лікувальним впливом на первинну пухлину.

Усі методи лікування в онкології доцільно умовно поділити на дві підгрупи — локального і загального впливу на пухлинний процес. До методів локального впливу належать хірургічні втручання і променева терапія, оскільки їхній лікувальний ефект реалізується місцевою дією на зону первинної пухлини і регіонарні лімфатичні вузли. До системного (загального) лікування належать усі види медикаментозного впливу на пухлинний процес — цитостатична, таргетна, гормональна терапія, біотерапія. Умовність такого поділу визначається тим фактом, що кінцевий ефект локальних методів лікування пухлинного процесу може частково (наприклад при променевої терапії) реалізуватися і через дію на весь організм онкологічного хворого.

Крім цього, розрізняють допоміжний тип впливу на патологічний процес — так звані модифікуючі фактори (ті, що посилюють терапевтичний ефект інших методів протипухлинного лікування) — гіпертермія, гіперглікемія, гіпероксигенація, обмінно-метаболічна реабілітація, санаторно-курортне лікування.

**Комбінованим лікуванням** онкологічного хворого вважається одночасне або послідовне застосування двох методів локальної терапії — хірургічного та іонізаційного опромінювання.

У разі променевого лікування комбінація двох різних джерел іонізаційного випромінювання — дистанційного (телегамматерапія) і контактного (куріотерапія) називають поєднаним (комбінованим) методом променевої терапії.

**Комплексне лікування** — одночасне або послідовне застосування локальної терапії з одним або кількома методами загального (системного) впливу: хірургічний

(променева терапія) + цитостатична терапія, хірургічний (променева терапія) + гормонотерапія, хірургічний (променева терапія) + біотерапія.

Наведена класифікація (комбіноване і комплексне лікування) притаманна пострадянським країнам, тоді як в всьому світі застосування двох будь-яких методів лікування належить до комбінованого.

То ж яким має бути лікування онкологічного хворого? Насамперед ефективним і безпечним. І лише після цього слід враховувати його вартість і доступність. Висока ефективність лікування базується на своєчасному виявленні онкологічної патології (переважно на I стадії), а при деяких локалізаціях (шкіра, грудна залоза, шийка матки) — діагностиці преінвазивного і мікроінвазивного раку (це ранній рак або так звана нульова стадія). Лікування має на меті знизити показник смертності хворих і забезпечити високу якість життя. Сьогодні це вимагає значної перебудови менталітету як лікарів, так і самих хворих.

Лікарі повинні бути обізнані з останніми досягненнями в лікуванні і реабілітації онкологічних хворих, інформувати їх про альтернативні підходи, якщо вони існують, а хворий має стати основним учасником у прийнятті рішення про лікування і мати право на його вибір.

Етичні комітети лікувальних закладів спільно з представниками кафедр онкології зобов'язані взяти на себе основну роль щодо впровадження в практику принципів доказової медицини.

Лікування хворих зі злоякісною пухлиною має бути індивідуальним. План лікування кожного хворого слід розробляти колегіально, за участі онкохірурга, радіолога і хіміотерапевта. Під час розробки плану лікування беруть до уваги показання і протипоказання, локалізацію процесу, його стадію, загальний стан і супутню патологію, вік хворого, морфологічну характеристику пухлини — гістологічну структуру, ступінь диференціації; доцільно мати інформацію про рівень у крові пухлино-асоційованих маркерів, продуктів діяльності деяких генів.

Оскільки сучасне лікування злоякісних пухлин складне і потребує не тільки знання й навичок, а й відповідної апаратури, онкологічні хворі підлягають лікуванню в спеціалізованих клініках. Доведено, що віддалені наслідки лікування онкологічних хворих у спеціалізованих закладах кращі, аніж наслідки, що їх отримано в лікувальних закладах загального профілю. Хворим, яким через різні обставини було проведено оперативне втручання в медичних закладах іншого профілю, за відповідних показань слід виконати додаткове променеве або медикаментозне лікування, а за необхідності їх слід перевести в онкологічний заклад для остаточного завершення терапії.

### **МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

#### **7.1. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ**

Хірургічне втручання — найдавніший метод лікування в онкології. Незважаючи на суттєвий прогрес у променевому і медикаментозному лікуванні злоякісних пухлин, хірургічне лікування залишається найважливішим і найефективнішим методом ведення онкологічного хворого. Хірург, незалежно від його спеціалізації, зазвичай є тим першим лікарем, до якого звертається більша частина пацієнтів з онкологічними недугами. Відразу після діагностики пухлини виникає низка запитань, на які необхідно дати чітку відповідь. Майже всі вони належать до компетенції хірурга. Перш за все необхідно верифікувати клінічний діагноз морфологічно і визначити стадію захворювання. Лише після цього можна переходити до складання оптимального плану лікування конкретного хворого. Саме від кваліфікації хірурга, його ерудиції й умінь значно залежить подальша доля пацієнта. Він повинен вирішити не тільки свої хірургічні проблеми, які стосуються обсягу операції та якості життя хворого, а й колегіально визначити оптимальну послідовність хірургічного, променевого і медикаментозного лікування в необхідному обсязі.

Сучасна практика хірургічного лікування онкологічних хворих вимагає від хірурга будь-якої спеціалізації розуміння біології злоякісних пухлин (природний перебіг, здатність до проростання в прилеглі органи, характеристика лімфогенного і гематогенного метастазування) залежно від особливостей локалізації, морфологічної будови, стадії хвороби, молекулярних характеристик і знання терапевтичних можливостей інших методів лікування.

Операції з видалення злоякісних пухлин є одними з наймасивніших і найтравматичніших у хірургії. Розвиток їх пов'язаний з упровадженням у практику наркозу (W. Morton, 1846) й антисептики (J. Lister, 1867). Саме після цього було виконано перші хірургічні втручання при раку шлунка, стравоходу, гортані, інших органів. Проте принципи радикальних операцій в онкології було розроблено на моделі раку грудної залози — масивне видалення пухлини в межах нормальних тканин разом із регіонарними лімфатичними вузлами. Остаточне розроблення радикальних операцій залежно від локалізації пухлини було завершене лише в 50-і роки минулого століття.

Хірурги досить швидко усвідомили, що невдачі хірургічного лікування злоякісних пухлин залежать від ракових клітин, залишених у зоні оперативного втручання, або тих, що проникають у циркулюючу кров у процесі мобілізації органа, в якому розміщена первинна пухлина (так звана мануальна дисемінація). Пропозицію Голстеда було доповнено поняттям про абластику і антибластику та існуванням природних анатомічних фасціальних футлярів у зоні органа і його регіонарних лімфатичних вузлах (М.М. Петров).

**Абластика й антибластика** стали для хірурга-онколога так званим безумовним рефлексом, без якого він не має права оперувати. Ці «рефлекси» необхідні для того, щоб уникати занесення в рану злоякісних клітин і запобігати їх гематогенній дисемінації. Саме їх бездоганне дотримання забезпечує високі наслідки хірургічного лікування.

**Абластика** — спосіб виконання операції, який забезпечує повне видалення пухлини в межах здорових тканин. Запорукою найповнішої абластики є дотримання зональності й футлярності. Анатомічна зона — біологічно цілісна ділянка тканин, утворена органом і його регіонарними лімфатичними вузлами, а також структурами, що лежать на шляху поширення пухлинного процесу. Це вимагає від онколога, у першу чергу від хірурга-онколога, знання особливостей регіонарного лімфовідтоку кожного конкретного органа. Зовнішні межі конкретної анатомічної зони (органа) визначаються обмеженням накопиченням жирової клітковини, з'єднанням фасціальних листків, плеври чи очеревини. Ці прошарки утворюють стінки футляра для відповідного органа чи групи функціонально об'єднаних м'язів разом із прилеглими регіонарними лімфатичними вузлами. Такий природний футляр до певного часу обмежує поширення пухлини. Хірургічне втручання необхідно проводити в межах природного анатомічного футляра.

Абластичне виконання операції можливе в усіх випадках *cancer in situ*, у 80 % випадків раку в стадії  $T_{1-2}N_0M_0$ . У міру локально-регіонарного поширення пухлинного процесу ( $T_{3-4}$  або  $N_{2-3}$ ) абластичність операції стає нездійсненною і ефективність хірургічного втручання знижується. Значно зростає відсоток локальних (у зоні розміщення первинної пухлини) і регіонарних (у зоні розташування регіонарних лімфатичних вузлів) рецидивів — до 20 % і навіть більше. Своєю чергою поява рецидиву підвищує можливість лімфогенного і гематогенного метастазування, що суттєво впливає на тривалість виживаності хворих.

**Антибластика** — сукупність прийомів, що їх застосовують під час видалення пухлини і регіонарних лімфатичних вузлів, щоб запобігти розсіюванню ракових клітин у рані чи потраплянню їх за межі операційного поля. Вони включають як певні технічні прийоми проведення хірургічного втручання, так і знищення і девіталізацію ракових клітин у зоні майбутньої операції. До особливостей хірургічної техніки відносять: ретельне відмежування операційної рани від контакту з пухлиною і регіонарними лімфатичними вузлами під час мобілізації органа чи блоку тканини, зміну серветок і рукавичок у процесі виконання ключових етапів операції, одноразове використання хірургічних інструментів, марлевого матеріалу; недопущення стискування пухлини чи інших силових дій, що можуть спричинити виділення ракових клітин у кров чи лімфу (так звана маніпуляційна дисемінація); рекомендується раннє перев'язування магістральних судин під час мобілізації, особливо венозних; перев'язування обох кінців трубчастого органа, який видаляють; використання електроножа (діатермокоагуляція), лазерного скальпеля, кріогенного впливу; промивання операційної рани цитотоксичними засобами (ацетоном, етиловим спиртом).

Для девіталізації злоякісних клітин у ділянці майбутньої операції застосовують доопераційну, інколи субопераційну променеву терапію, неoad'ювантну хіміотерапію.

Таким чином, для більшості злоякісних пухлин принципом радикальної операції є одномоментне і одноблочне (повне або часткове у межах здорових тканин)

видалення органа, в якому лежить пухлина, і регіонарних лімфатичних вузлів у межах природних анатомічних фасціальних футлярів із ретельним дотриманням абластики й антиабластики. Регіонарні лімфатичні вузли є важливим об'єктом хірургічного лікування онкологічних хворих з будь-якою локалізацією раку. Під час так званої радикальної операції хірург видаляє не окремі лімфатичні вузли, а регіонарну жирову клітковину, у якій розташовані ці вузли. Сама ж клітковина лежить у природному тонкостінному фасціальному футлярі.

Якщо первинна пухлина розташована на певній відстані від регіонарних лімфатичних вузлів, радикальну операцію виконують у два етапи. На першому етапі видаляють первинну пухлину, на другому — регіонарні лімфатичні вузли. До таких локалізацій пухлинного процесу належать: розміщення пухлин у дистальних відділах кінцівок, у ділянці голови і шиї, зовнішніх статевих органів, анального сфінктера.

Обсяг радикальної операції, особливо на порожнистих органах, значною мірою визначається макроскопічною формою росту пухлини. При екзофітній формі внутрішньостінкове поширення пухлини вздовж органа незначне, при ендофітній — значно більше. Тому, відповідно, обсяг операції при екзофітній формі росту пухлини менший, ніж при ендофітній. Наприклад, при раку антрального відділу шлунка в разі екзофітної пухлини вистачає субтотальної резекції шлунка, а при ендофітній необхідна гастректомія.

Для всіх локалізацій раку розроблено стандартні хірургічні втручання під назвою «радикальні операції». Показаннями до них є результати доопераційного клінічного, інструментального, лабораторного обстеження хворого, а також дані субопераційної ревізії патологічного процесу в грудній або черевній порожнині, які свідчать про відсутність віддалених метастазів і можливість виконання такого втручання (резектабельність процесу).

Розрізняють типові, комбіновані і розширені радикальні операції.

Хірургам часто доводиться оперувати хворих, у яких пухлинний процес вийшов за межі органа і фасціального футляра і перейшов на інші анатомічні структури. За відсутності віддалених метастазів доцільно вдатися до додаткового видалення або часткової резекції прилеглих органів і тканин. Такі радикальні операції називають **комбінованими**. Наприклад: екстирпація шлунка в комбінації з резекцією хвоста підшлункової залози. Розширення обсягу хірургічного втручання не повинно зменшувати тривалість життя хворих унаслідок підвищення частоти післяопераційних ускладнень і, відповідно, летальності.

До **розширених** хірургічних втручань належать ті, що супроводжуються видаленням лімфатичних вузлів у більшому обсязі, коли крім обов'язкових для конкретного типу радикальної операції регіонарних лімфатичних вузлів видаляють і інші. Наприклад: розширена радикальна мастектомія за Урбаном—Холдінім, коли класичний обсяг операції за Голстедом збільшується за рахунок додаткового видалення парастернального лімфатичного колектора.

Крім того, розроблено так звані **суперрадикальні** оперативні втручання, коли разом з органом, у якому розміщена первинна пухлина, повністю видаляють кілька прилеглих органів (у зв'язку з їх пухлинним ураженням) або значну частину тіла. Прикладом такої операції може бути екзентерація таза з видаленням прямої кишки, статевих органів, сечового міхура. Таку операцію інколи виконують при місцево-поширеному раку прямої кишки або раку матки, знову ж таки за умови



відсутності видалених метастазів. Питання щодо доречності виконання суперрадикальних операцій залишається дискусійним. Із цього приводу доцільно навести слова професора М.М. Петрова, одного із засновників сучасної онкології: «Стосовно таких безпосередньо життєбезпечних операцій неможливо очікувати простих і вичерпних вказівок... Кожен хірург зобов'язаний пам'ятати, що якщо він часто не спроможний надати хворому суттєвої користі шляхом дуже великої операції, то дуже легко може завдати йому і його родині цією самою операцією непоправної шкоди, збільшуючи його страждання і прискорюючи момент настання смерті».

Прогрес у ранній діагностиці (*cancer in situ*,  $T_1N_0M_0$ ) низки пухлин став підставою до впровадження в практику **органозберігальних** або консервативних операцій і відмови від регіонарної лімфодиссекції. При таких операціях обсяг хірургічного втручання зменшується до локального видалення пухлини (рак грудної залози, шийки матки, прямої кишки, сечового міхура, остеогенна саркома). Видалені результати консервативних операцій відповідають ефективності типових радикальних втручань. Але зменшення обсягу хірургічного втручання створює небезпеку виникнення локального рецидиву. Тому ці хворі повинні перебувати під ретельним диспансерним спостереженням. За відсутності видалених метастазів хворих із локальними рецидивами надалі лікують радикально.

Органозберігальні операції (рак грудної залози) зазвичай доповнюють променевим лікуванням залишку залози. При остеогенній саркомі підставою для збереження кінцівки є ступінь регресії пухлини у відповідь на первинну доопераційну хіміотерапію, а після хірургічного втручання — ще й додаткову (ад'ювантну) хіміотерапію.

Необхідно ще раз акцентувати увагу на значенні стану регіонарних лімфатичних вузлів для вироблення відповідної лікувальної тактики. **Регіонарна лімфодиссекція** переслідує дві мети — лікувальну і прогностичну. Терапевтичне значення її полягає у видаленні метастатично змінених лімфатичних вузлів, які є джерелом для подальшого лімфо- і гематогенного поширення хвороби, а при деяких локалізаціях пухлини (рак грудної залози, меланобластома шкіри кінцівок) можуть спричинити важкі локальні ускладнення, зумовлені блоком венозного і лімфогенного відтоку (набряк кінцівки) або безпосередньою інвазією судинно-нервового пучка (парез, парестезія).

Наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах є важливим прогностичним фактором, оскільки ефективність лікування онкологічних хворих залежить від їх кількості. Метастаз навіть в один регіонарний лімфатичний вузол суттєво погіршує шанс пацієнтів на тривалу виживаність, є ознакою прихованого (доклінічного) гематогенного метастазування і підставою для проведення ад'ювантного лікування (рак грудної залози, ободової кишки).

Суттєвому прогресу у виробленні раціональної хірургічної тактики при раку на ранніх стадіях деяких локалізацій сприяли дослідження щодо з'ясування ролі так званого сигнального, або сторожового лімфатичного вузла (*sentinel lymph node*). Цей вузол є першим бар'єром, у якому затримуються ракові клітини на шляху лімфотоків від первинної пухлини. Його візуалізують шляхом перипухлинного введення колоїдних препаратів  $^{99m}\text{Tc}$  і лімфотропного барвника. Сканування аксилярної (пахвової) ділянки за допомогою спеціальних портативних радіометричних приладів дає змогу виявити їх розміщення, а лімфотропна фарба сприяє без-

посередній візуалізації під час операції. Сторожовий лімфатичний вузол видаляють через невеликий розріз і терміново досліджують гістологічно. Біопсія сигнальних лімфатичних вузлів показана хворим з  $T_{1-2}$  розмірами первинної пухлини і клінічно інтактними регіонарними лімфатичними вузлами (категорія  $cN_0$ ). Відсутність метастатичного ураження сигнального лімфатичного вузла є підставою для відмови від проведення регіонарної лімфодиссекції. Наявність метастазу у вузлі є показанням до стандартної лімфодиссекції.

Деяким хворим із певними локалізаціями раку, коли регіонарні лімфатичні вузли доступні для пальпаторного дослідження, на стадії  $N_0$  можна обмежитися локальним видаленням пухлини в межах здорових тканин. Регіонарні лімфатичні вузли як імунний орган залишаються. За такими хворими ведеться диспансерне спостереження і лише в разі клінічної маніфестації метастазів у регіонарні лімфатичні вузли вдаються до їх видалення. У такому разі обов'язковою передумовою для регіонарної лімфаденектомії є відсутність локального рецидиву пухлини, наприклад, при меланобластомі, плоскоклітинному раку шкіри в ділянці дистальних відділів кінцівок, голови, шиї, раку нижньої губи, слизової оболонки рота і язика, зовнішніх статевих органів, анальної ділянки).

При деяких злоякісних пухлинах (рак яєчка, яєчників) вдаються до так званих **циторедуктивних операцій**, які полягають у зменшенні пухлинного навантаження на організм, що у разі вживання відповідних цитостатиків підвищує ефективність хіміотерапії. Так, у 80 % спостережень діагностують рак яєчників з ознаками дисемінації по очеревині, асцитом. У значній частини таких хворих можливе хірургічне видалення більшої частини депозитів пухлини. Післяопераційна хіміотерапія сприяє зростанню виживаності хворих. Однак для переважної більшості хворих на рак такий підхід через відсутність високоактивних препаратів поки не застосовують.

Сьогодні все ширше виконують операції у зв'язку з наявністю віддалених метастазів як солітарних, так і множинних. Це метастази колоректального раку в печінку або легені, легеневі метастази остеогенної саркоми, саркоми м'яких тканин, пухлин нирки, дещо меншою мірою солітарних метастазів раку легені в головний мозок. У тому разі коли період між датою радикальної операції і датою діагностики солітарного віддаленого метастазу є достатньо тривалим і є надія на подовження життя хворого за умови збереження його якості, показана спроба його хірургічного видалення (метастазектомія). Такі операції у 20 % випадків забезпечують 5-річну виживаність хворих. Якщо такий метастаз виник через кілька місяців після первинного хірургічного втручання, питання про його видалення слід дещо відкласти. Доцільно обмежитися променевою і/або хіміотерапією і продовжувати диспансерне спостереження за хворим, оскільки немає сенсу видаляти метастаз, тому що найближчим часом може настати генералізація пухлинного процесу.

Для забезпечення високої якості життя онкологічних хворих (ліквідація значних косметичних дефектів, запобігання функціональним порушенням) після радикальних хірургічних втручань застосовують **реконструктивні операції** — відновлення об'єму грудної залози, ендопротезування суглобів тощо.

До **превентивних операцій** належать хірургічні втручання, які здійснюють, щоб запобігти виникненню злоякісних пухлин в окремих органах. Доведено, що є певні патологічні стани, на тлі яких досить часто виникають ракові пухлини. Так, при крипторхізмі вдаються до орхіпексії або видалення неопущеного в калитку

яєчка; при сімейному поліпозі товстої кишки, виразковому коліті — до колонектомії; при діагностичній мутації в BRCA-1 і BRCA-2 генах у жінок з анамнезом сімейного раку грудної залози або яєчників — до мастектомії або оофоректомії; при множинній ендокринній неоплазії II типу або сімейному медулярному раку щитоподібної залози — до тироїдектомії.

Сучасний прогрес в інструментально-технічному забезпеченні хірургічних втручань став підставою для проведення так званих лапароскопічних і торако-скопічних операцій. Хоча такі втручання потребують затрати більшого часу, проте вони менш травматичні і за ефективністю не поступаються результатам типових радикальних операцій.

Очевидно, що певна локалізація пухлини і ступінь її поширеності зумовлює вибір методу операції. Один вид хірургічного втручання планують при раку антрального відділу шлунка (дистальна субтотальна резекція), інший — при раку тіла шлунка (гастректомія) чи кардіального відділу (проксимальна резекція). При раку прямої кишки, що локалізується над перехідною складкою очеревини, виконують внутрішньочеревну резекцію, при локалізації пухлини під перехідною складкою — сфінктерозберігальну операцію або екстирпацію прямої кишки.

Як зазначалося, при ендофітних (інфільтративних) формах росту пухлин здійснюють операції більшого обсягу, ніж при пухлинах з екзофітною формою росту. Збільшення обсягу операції вимагають також пухлини з гістологічною структурою недиференційованого раку. Але при значному поширенні недиференційованої пухлини обширні і комбіновані операції стають недоцільними, окрім випадків, коли розвиваються ускладнення, що потребують хірургічного лікування. У цьому разі ефективнішою є хіміотерапія чи променева лікування, які можна проводити у вигляді неоад'ювантної терапії або як самостійне лікування. Часом гістологічна верифікація дає змогу відмовитися від хірургічного лікування на користь променевої і хіміотерапії (наприклад, при лімфомах, дрібноклітинному раку легень).

Перед операцією необхідно докладно дізнатися про ступінь поширення процесу: а) величину первинної пухлини, відношення її до прилеглих органів; б) стан регіонарних лімфатичних вузлів; в) відсутність чи наявність віддалених метастазів.

Незважаючи на ретельне клініко-інструментальне обстеження онкологічного хворого перед операцією, не завжди вдається отримати адекватну відповідь на ці питання. Особливо це стосується пухлин, розмішених в органах грудної і черевної порожнини. Тому остаточне рішення про можливість виконання радикальної операції часто приймають уже під час самого хірургічного втручання на підставі ретельної ревізії патологічного процесу та стану прилеглих органів і тканин. Часто вдається з'ясувати, що у певної кількості хворих пухлина на значній площі проростає у прилеглі структури, або відсутні технічні умови для видалення регіонарних метастазів, технічно неможливо або недоцільно виконати комбіновану чи розширену радикальну операцію, або визначаються віддалені метастази, яких не вдалося діагностувати до операції. Такі хірургічні втручання отримали назву **пробних, або експлоративних**.

Детальне обстеження онкологічних хворих до операції має включати виявлення супутніх захворювань з визначенням функції життєво важливих органів (серця, легень, печінки, нирок). Якщо немає альтернативного лікування (променева терапія, хіміотерапія), то наявність пухлини за відсутності віддалених метастазів є показанням до хірургічного втручання (радикального чи паліативного). Наявність

у первинних хворих таких ускладнень хвороби, як кровотеча, перфорація, кишкова непрохідність, порушення сечовивипускання, є абсолютними показаннями до оперативного втручання. Це так звана хірургія ускладнень пухлинного процесу. За наявності показань до хірургічного лікування остаточне рішення може бути прийняте під час обстеження хворого в стаціонарі і на консилиумі хірургів разом з анестезіологами, променевими терапевтами і хіміотерапевтами.

Складовими операційного ризику є: загальний стан хворого, важкість основного захворювання, вплив операції на нормальні фізіологічні функції, технічна складність операції з урахуванням сфери ускладнень, тип необхідної анестезії, досвід персоналу. Післяопераційною вважають смерть, яка настала протягом 30 днів після хірургічного втручання. Найчастішими причинами післяопераційної смертності є: бронхопневмонія, застійна серцева слабкість, інфаркт міокарда, легенева емболія, дихальна недостатність.

Справжня радикальність хірургічного втручання в онкологічних хворих часто є невідомою, оскільки сучасними методами діагностики переважно не вдається візуалізувати наявність доклінічних прихованих мікрометастазів у віддалених органах або юкстарегіонарних лімфатичних вузлах чи доклінічні мікровогнища в нормальних тканинах органа, що не входять в обсяг радикальної операції. Імовірність такої ситуації зазвичай корелює зі стадією процесу, з кількістю метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів, ступенем диференціації первинної пухлини і деякими іншими параметрами. Прогресування пухлинного процесу після первинного радикального лікування може настати в різні терміни. Причиною смерті більшості онкологічних хворих після радикального лікування є віддалені метастази, рідше локальні чи регіонарні рецидиви. В основі віддалених метастазів якраз і лежить клінічна маніфестація доклінічних прихованих мікрометастазів, які вже були на момент первинного лікування, але які на сьогоднішньому етапі розвитку онкології фахівці ще не спроможні діагностувати.

Реальний радикалізм лікування онкологічних хворих (хірургічного, променевого, медикаментозного) визначається зазвичай віддаленими результатами. Так, ефективність радикальних операцій при I стадії пухлинного процесу переважної більшості локалізацій становить 85—95 %. Це означає, що у 5—15 % хворих протягом перших 5 років від моменту закінчення радикального лікування буде діагностовано прогресування пухлинного процесу. Тому радикалізм хірургічного втручання значною мірою умовний. Ураховуючи це, радикальні операції при деяких локалізаціях раку поділяють на 3 групи: R0 — без мікро- і макроскопічних ознак залишків пухлини; R1 — із наявністю мікроскопічних залишків пухлини, R2 — із наявністю макроскопічних залишків пухлини.

## 7.2. ПРОМЕНЕВЕ ЛІКУВАННЯ

Близько 70 % онкологічних хворих потребують променевого лікування — самостійного (радикального, паліативного або симптоматичного) чи комбінованого в різних варіантах, з операцією та/або хіміопрепаратами. Застосування променевого лікування ґрунтується на досягненнях радіаційної фізики (іонізуюче випромінювання, клінічна дозиметрія), радіобіології (досягнення клітинної, тканинної і пухлинної біології), великому клінічному досвіді використання випромінювань (понад 100 років), що допомагає сформулювати принципи лікування.

### Історичні аспекти

Завдяки сучасним досягненням у створенні джерел випромінювання, розвитку і впровадженню комп'ютерних технологій у радіаційній онкології суттєво розширюються можливості і підходи в лікуванні хворих. Нові підходи розвиваються в напрямку максимального впливу на пухлину-мішень і мінімального ушкодження прилеглих здорових тканин. Це стає можливим завдяки створенню потужніших джерел випромінювання (бетатрон, циклічні і лінійні прискорювачі електронів, нейтронів, протонів, мезонів, інших елементарних частинок і ядер легких хімічних елементів) і впровадженню комп'ютерних систем планування променевого лікування. Сучасні засоби променевого лікування — цілі комплекси, які включають: комп'ютерні томографи (КТ, МРТ, ПЕТ), системи дозованого планування, симулятор і випромінювач. До апаратів нового покоління слід віднести гамма-ніж, кібер-ніж, за допомогою яких лікувальну дозу опромінення можна увести за один—три сеанси. Такий метод називають радіохірургічним.

Важливе місце посідає застосування хіміопрепаратів для потенціювання променевого впливу на пухлину.

**Види і джерела іонізуючих випромінювань.** Для променевого лікування використовують: електромагнітні (рентгенівські і гамма-промені) і корпускулярні іонізуючі (електрони, позитрони, протони, нейтрони, дейтрони, піони, ядра атомів) випромінювання.

Електромагнітні промені отримують унаслідок гальмування прискорених електронів на аноді електронної трубки. Енергетичний спектр гальмівного випромінювання, що його застосовують для лікування, ділять на гіповольтні (30—60 KeV), мезовольтні (60—150 KeV) та ортовольтні (150—500 KeV) промені. Упровадження комп'ютерних технологій дало змогу створити роботизований комплекс «кібер-ніж», який забезпечує можливість доносити енергію променів з різних напрямків (до 2000), створюючи таким чином високий градієнт дози в пухлині. Це відкриває можливості для лікування пухлин за 1—3 сеанси.

Гамма-променями називають іонізуючі випромінювання від радіоактивних нуклідів природного або штучного походження (радій-226, цезій-137, кобальт-60, іридій-192 та ін.). Їхній енергетичний спектр міститься в діапазоні від 0,18 до 2,9 MeV. Найширшого застосування в світі набули лікувальні апарати із зарядом кобальту-60 (1,25 MeV), цезію-137 (0,66—0,75 MeV), іридію-192 (0,28—0,61 MeV), каліфорнію-252 (гамма-нейтронне випромінювання). Мегавольтні випромінювання завдяки високій енергії фотонів володіють більшою проникною здатністю в тканинах, їх використовують для лікування пухлин на різній глибині від поверхні тіла. Останнім досягненням у створенні ізотопних джерел є гамма-ніж Лекселя.

Корпускулярні іонізуючі випромінювання отримують за допомогою електрофізичних установок — лінійних прискорювачів. Енергія цих випромінювань дуже висока — від 2 до 10—20 MeV, а то й сотень. Завдяки особливостям лінійної передачі енергії максимум дози утворюється наприкінці пробігу частинок (так званий пік Брега). Це дає змогу підвести максимальну дозу до пухлини з мінімальним пошкодженням нормальних тканин.

У променевому лікуванні за одиницю поглинутої дози прийнято 1 Гр, що відповідає 1 Дж/кг. Експозиційна доза в повітрі чи на поверхні тіла визначається в амперах на кілограм (А/кг).

**Біологічна дія іонізуючих випромінювань.** Взаємодія іонізуючих випромінювань з речовиною (у тому числі з тілом пацієнта) здійснюється шляхом реалізації фізико-хімічних і біологічних механізмів. На першому етапі відбуваються збудження та іонізація атомів і молекул субстрату, розрив хімічних зв'язків, утворення гідроперекисів і вільних радикалів. Поглинута енергія передається іншим біологічним молекулам і пошкоджує їх у тих ділянках біологічного об'єкта, де вона поглинається. Утворені вільні радикали мають виражену здатність реагувати з атомами кисню, що суттєво підвищує ефективність опромінення. Це явище відоме як кисневий ефект. Прямий (фізико-хімічні реакції) і опосередкований (вільні радикали) вплив радіації на біологічні молекули сприяє виникненню різних радіобіологічних ефектів у клітинах і органах. Складні ланцюгові реакції відбуваються в нуклеїнових кислотах, білках, нуклеопротейдах, вуглеводах, ліпідах, які зрештою сприяють функціональним і морфологічним змінам клітинних і тканинних структур. Унаслідок опромінення гальмується мітотична активність клітин, яка за деякий час відновлюється (залежно від дози). Насамперед гинуть клітини, нездатні до нескінченної проліферації. Це так звана репродуктивна, або мітотична загибель клітин. Основна причина смерті клітин — радіаційне пошкодження хромосом (аберації, розриви). Деякі клітини гинуть у період між поділами до виходу в мітоз. Така форма загибелі клітин називається інтерфазною, що характерно, наприклад, для малих лімфоцитів, овоцитів.

Пошкодження клітин залежить від стадії мітотичного циклу. Найчутливіші до радіації клітини в післясинтезній стадії ( $G_2$ ) і мітозі (M), менше чутливі — наприкінці стадії синтезу ДНК (S). Резистентними є диференційовані і непроліферуючі клітини, хоча останні чутливіші. Згідно з положенням Бергоньє і Трибондо, *радіоуразнення клітин прямо пропорційне мітотичній активності і обернено пропорційне ступеню диференціації клітин*. Цей принцип лежить в основі застосування випромінювань для лікування злокісних пухлин.

**Радіочутливість нормальних тканин і тканин, уражених пухлиною.** За своєю морфологічною структурою, функцією, органною належністю клітини і тканини мають різну радіочутливість до дії опромінення. Нагромаджений клінічний і експериментальний досвід сприяв розробленню шкал радіочутливості різних органів і пухлин. Усі вони дуже подібні між собою. У більшості випадків пухлини зберігають радіочутливість тих органів і тканин, з яких вони утворені. Нижче наведено шкалу радіочутливості за Holthusen і Desjardins (табл. 7).

Таблиця 7. Радіочутливість нормальних тканин і тканин, уражених пухлиною (у порядку її зниження)

| Нормальні тканини                     | Тканини, уражені пухлиною        |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Лімфоїдна тканина, загруднинна залоза | Лімфосаркома                     |
| Кістковий мозок                       | Ендотеліальна міелома            |
| Яечко, яєчник                         | Рак яєчка та яєчника             |
| Епітелій слизових оболонок            | Кісткова гігантоклітинна пухлина |
| Слинна залоза                         | Множинна міелома                 |

| Нормальні тканини           | Тканини, уражені пухлиною          |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Волосяна цибулина           | Базаліома                          |
| Потові і сальні залози      | Метатипова епітеліома              |
| Епідерміс                   | Мукоїдна карцинома кишок           |
| Серозні оболонки, легені    | Рак шийки матки                    |
| Нирки                       | Аденокарцинома щитоподібної залози |
| Надниркові залози           | Рак ротоглотки                     |
| Підшлункова залоза, печінка | Рак грудної залози                 |
| Щитоподібна залоза          | Плоскоклітинний рак шкіри          |
| М'язи                       | Рак прямої кишки                   |
| Сполучна тканина, судини    | Хондросаркома                      |
| Хрящова тканина             | Фібросаркома                       |
| Кісткова тканина            | Остеогенна саркома                 |
| Нервові ганглії             | Меланома                           |
| Нерви                       |                                    |

**Радіомодифікація.** Для оптимізації променевого лікування використовують різні способи модифікації: сенсibilізацію пухлини до опромінення, радіопротекцію нормальних тканин, взаємопосилення в разі одночасного хіміо- і променевого лікування. Найвираженіші сенсibilізаційні властивості має кисень. Для цього застосовують оксигенацію пухлини інгаляційним шляхом, у тому числі гіпербаричну, електронакцелторні сполуки (метронідазол, мізонідазол тощо), гіпертермію, гіперглікемію. Для підвищення радіорезистентності нормальних тканин існують гіпоксичні суміші з умістом кисню 8—10 %. У разі одночасного хіміо- і променевого лікування використовують цисплатин, фторурацил, метотрексат, циклофосфан і деякі інші препарати.

**Методи променевого лікування.** Променеве лікування застосовують як *самостійне*, так і в поєднанні з іншими методами: хірургічним, хіміотерапією. Воно може бути радикальним, паліативним або симптоматичним. *Радикальне* променеве лікування показане при раку грудної залози, губи, порожини рота, глотки, гортані, жіночих статевих органів, шкіри, передміхурової залози, лімфомах, первинних пухлинах мозку, нерезектабельних саркомах. З *паліативною* метою — при раку стравоходу і легень, метастазах у кістки і головний мозок тощо.

Застосування кількох видів іонізуючих випромінювань, джерел чи методів променевого лікування називається *поєднано-променевим лікуванням*, що його використовують при раку матки, стравоходу, голови і шиї, прямої кишки, передміхурової залози.

У комбінації з іншими методами променеве лікування буває *неоад'ювантним* (при раку гортані, грудної залози, прямої кишки) і/або *ад'ювантним* (при раку грудної залози, прямої кишки, матки, передміхурової залози, сечового міхура, прямої кишки і відхідника, гострому лімфолейкозі, пухлинах у дітей, саркомі

Юїнга,) у поєднанні з хіміопрепаратами (рак прямої кишки, сечового міхура, голови і шиї).

Залежно від відстані джерела іонізуючого випромінювання до поверхні тіла пацієнта або пухлини методи опромінення поділяють на дистанційні (далекодистанційні, близькодистанційні) і контактні (аплікаційні, внутрішньопорожнинні, внутрішньопухлинні, брахітерапія). Метод лікування називають *близькодистанційним*, якщо відстань від джерела до поверхні тіла становить 7–10 см і *далекодистанційним* — при 30–80 см і більше. При відстані до поверхні тіла до 2 см — *контактним* променевим лікуванням.

**Фракціонування.** Основними факторами, що впливають на біологічний ефект опромінення, є вид випромінювання, сумарна доза за курс, тривалість його і кількість фракцій. Курсову дозу променевого лікування зазвичай підводять до пухлини, поділяючи її на окремі фракції, щоб отримати максимальний ефект з мінімальною кількістю променевих реакцій і ушкоджень прилеглих нормальних тканин. За способом фракціонування опромінення буває *безперервним* (аплікаційний і радіохірургічний методи, лікування радіонуклідами) і *подібленим* на різні за величиною фракції: дрібнофракційне, середньофракційне, великофракційне. Найчастіше застосовують *дрібнофракційне* опромінення, при якому разова доза становить 1,8–2,0 Гр, 10 Гр за тиждень, 60 Гр за курс протягом 6 тиж. У разі застосування цього методу в більшості випадків досягають максимальної ефективності лікування з мінімальною кількістю променевих реакцій і ушкоджень. У разі використання *середньофракційного* методу доза фракції становить 3–4 Гр, *великофракційного* — 5–10 Гр. Для *комбінованого* лікування як доопераційний курс застосовують середньо- або великофракційний метод за інтенсивною програмою. У такому разі сумарна доза зменшується до 20–30 Гр при тривалості курсу 3–5 днів.

Лікувальні дози залежать від виду пухлини, її розмірів і морфології. У разі дрібнофракційного опромінення курсові сумарні дози коливаються від 20 до 80 Гр.

#### Лікувальні дози опромінення для різних типів пухлин\*

| 20–30 Гр             | 60–70 Гр                                                        |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Семінома             | Гортань (<1 см)                                                 |
| Дисгермінома         | Рак грудної залози (T <sub>1</sub> )                            |
| Гостра лімфолейкемія | 70–75 Гр                                                        |
| 30–40 Гр             | Рак порожнини рота (<2–4 см)                                    |
| Семінома             | Рак рото- та носоглотки                                         |
| Пухлина Вільмса      | Рак грудної залози (T <sub>2</sub> )                            |
| Нейробластома        | Рак сечового міхура                                             |
| 40–50 Гр             | Рак шийки матки                                                 |
| Лімфома Годжкіна     | Метастази в лімфатичні вузли (N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> ) |
| Лімфосаркома         | Рак яєчника                                                     |

\* Rubin P. Clinical oncology: A Multidisciplinary Approach, 6<sup>th</sup> ed., p. 64. New York, American Cancer Society, 1983.



|                                                                 |                                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Гістіоцитома                                                    | Рак легені (<3 см)                   |
| Базально-клітинний рак шкіри                                    | 80 Гр і більше                       |
| 50—60 Гр                                                        | Рак голови та шиї (>4 см)            |
| Метастази у лімфатичні вузли (N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> ) | Рак грудної залози (>5 см)           |
| Плоскоклітинний рак голови і шиї                                | Гліобластома                         |
| Ембріональний рак                                               | Саркома м'яких тканин (>5 см)        |
| Рак грудної залози                                              | Остеогенна саркома                   |
| Медулобластома                                                  | Меланома                             |
| Ретинобластома                                                  | Рак щитоподібної залози              |
| Саркома Юінга                                                   | Метастази у лімфатичні вузли (>6 см) |

**Показання і протипоказання до променевого лікування.** Основні показання до променевого лікування: місцеве або регіонарне поширення хвороби, наявність вираженого радіотерапевтичного інтервалу, загальний стан хворого за шкалою Карновського більше 60 %. Протипоказане променеве лікування при важкому загальному стані хворого, кахексії, за наявності віддалених метастазів (за винятком деяких локалізацій), кровохаркання, супутнього туберкульозу.

**Планування променевого лікування.** Клінічне планування лікування відбувається за участю радіаційного онколога (променевого терапевта), хірурга і хіміотерапевта для узгодження програми лікування конкретного хворого. Радіотерапевтичне планування має важливе значення в підготовці і проведенні променевого лікування. Здійснюється радіаційним онкологом за участю променевих діагностів, радіаційного фізика і лаборанта. Оптимізація планування передбачає забезпечення високої максимально гомогенної дози на пухлину при мінімальній дозі на прилеглі тканини.

Ефективність променевого лікування залежить від наявності сучасного радіотерапевтичного устаткування, топометричної підготовки, клінічної дозиметрії, вибору джерела і методу опромінення, режиму фракціонування, способів модифікації, комбінування з іншими методами лікування, поширення хвороби, загального стану хворого тощо. Сучасні методи планування включають інструментальні методи діагностики: КТ, МРТ, ПЕТ, емісійну КТ для локалізації пухлини стосовно інших органів і поверхні тіла. Для оптимізації променевого лікування використовують тривимірне і чотиривимірне радіотерапевтичне планування, що охоплює інструментальні методи діагностики (КТ, МРТ, ПЕТ) і комп'ютерне програмне забезпечення.

**Реакції та ускладнення променевого лікування.** У процесі променевого лікування спостерігаються місцеві реакції з боку прилеглих тканин і загальні реакції організму. Місцеві реакції слизових оболонок проявляються епітеліитами (стоматит, езофагіт, ентерит, ректит, цистит, кольпіт), шкіри — дерматитами (сухий, вологий, виразковий), алопещією, органи — пухмонітом, гепатитом, нефритом. Загальні реакції організму полягають у порушенні функції органів і систем і характеризуються загальною слабкістю, нудотою, блюванням, змінами формули крові (лейкопенією, лімфопенією, анемією, ослабленням імунітету). Після закінчення лікування ці реакції минають переважно без серйозних наслідків. Пізні променеві ускладнення і наслідки розвиваються в різні терміни після закінчення променевого лікування.

Проявляються порушенням функції різних органів (гіпотиреозом, пневмофіброзом, пневмосклерозом, гідронефрозом, індурацією м'яких тканин, аменореєю, клімактеричним синдромом) і розвитком вторинних пухлин.

**Радіонуклідне лікування.** Відкриті радіонукліди відіграють важливу роль у лікуванні доброякісних і злоякісних захворювань. Їх призначають для вживання всередину або парентерально при непухлинних і пухлинних захворюваннях щитоподібної залози, гематологічних захворюваннях, метастатичних ураженнях кісток тощо. Найбільшого застосування набули такі радіонукліди, як йод-131, фосфор-32, стронцій-89, реній-186.

Йод-131 отримують в атомних реакторах. Фізичний період піврозпаду становить 8,1 дня, випромінює  $\beta$ - (606 keV) і  $\gamma$ -промені (364 keV, 337 keV і 284 keV), перетворюється на стабільний ксенон. Застосовують для лікування тиреотоксикозу і диференційованого раку щитоподібної залози після оперативного втручання для знищення залишків тканини щитоподібної залози і лікування вісцеральних метастазів.

Фосфор-32 отримують у реакторі або циклотроні. Фізичний період піврозпаду — 14,3 дня, випромінює чисті  $\beta$ -промені з енергією в середньому 690 keV, перетворюється на стабільний ізотоп сірки. Застосовують для лікування поліцитемії, кісткових метастазів.

Стронцій-89 отримують шляхом бомбування ітрію-89 нейтронами. Фізичний період напіврозпаду — 50,6 дня, випромінює  $\beta$ -частинки з енергією 1,46 MeV, перетворюється на стабільний ізотоп ітрію. Застосовують для лікування кісткових метастазів.

Реній-186 має фізичний період піврозпаду 3,8 дня, випромінює  $\beta$ -промені з максимальною енергією 1,07 MeV і  $\gamma$ -промені з енергією 137 keV. Застосовують для лікування кісточної фарингіоми і астроцитомі, медулярного раку щитоподібної залози, кісткових метастазів і внутрішньоперитонеального введення при метастазах раку яєчника.

### 7.3. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Поняття «медикаментозна терапія» об'єднує три принципово різних способи впливу на пухлинний ріст: цитостатичний, або хіміотерапію; гормонотерапію; імунотерапію (біотерапію).

#### 7.3.1. БІОТЕРАПІЯ РАКУ

Біотерапія раку — метод лікування злоякісних пухлин шляхом активації природних захисних механізмів або введення в організм хворого природних полімерних молекул (цитокінів, факторів росту). Принципи біотерапії ґрунтуються на теоретичних уявленнях про роль імунної системи як вартового антигенної стабільності організму, на нових відкриттях молекулярної біології в галузі фізіології та патології клітин (апоптоз, мітотичний цикл, онкогени, рецептори), досягненнях генної інженерії. Біотерапія є особливо цінним доповненням традиційних методів лікування злоякісних пухлин, оскільки вона, як і хіміотерапія, застосовується системно і тому може використовуватися для боротьби з метастазами. Дуже важливо, що на відміну від цитостатичних препаратів, імунна терапія має вибіркочну дію — вона атакує тільки клітини зі зміненим геномом і не пошкоджує

здорові. Отже, існує можливість створити методи, при яких знищуються клітини, які стали на шлях патологічної проліферації.

Ідеї імунотерапії злоякісних пухлин виникли ще на початку ХХ ст. Спершу з'явилися спроби стимулювати імунітет убитими бактеріями, введенням в організм власних ракових клітин, знешкоджених різними методами. Помітних наслідків ці спроби не дали.

Три основні підходи до імунотерапії раку такі:

1. Неспецифічна стимуляція імунної реакції:
  - а) стимуляція ефекторних клітин;
  - б) інгібування регуляторних клітин.
2. Активна імунізація для збільшення протипухлинної реакції (протиракові вакцини).
3. Пасивне переміщення активованих імунних клітин з протипухлинною активністю (адаптивна імунотерапія).

Більшість сучасних досліджень з імунотерапії солідних пухлин присвячені спробам збільшити рівень імунних лімфоцитів, які мали б здатність розпізнавати клітини раку і на цій підставі зумовили б знищення ракових клітин (CD8-цитотоксичні Т-клітини). Такий підхід знайшов підтвердження при дослідженні експериментальних пухлин мишей. Спроба розроблення відповідної вакцини проти пухлин-асоційованих антигенів спонтанних пухлин людини виявилася безрезультатною.

Хоча вакцина, створена на основі антигенів вірусу папіломи людини, запобігає його розмноженню, однак вакцинація виявилася неефективною у лікуванні пацієнток, хворих на рак шийки матки. Також не мало успіху застосування вакцини на основі Т-реактивних клітин у хворих на меланому шкіри.

Цитокіни — білки, що регулюють клітинний ріст. Їх використання як протипухлинних засобів пов'язане із здатністю пригнічувати клітинний ріст і справляти пряму цитотоксичну дію, сенсibiliзувати пухлину до запального процесу або клітин імунної системи. Однак лікування цитокінами на сучасному етапі виявилось ефективним лише у рідкісних випадках окремих пухлин (табл. 8).

**Таблиця 8. Протипухлинна відповідь у пацієнтів з метастатичним раком при лікуванні високими дозами інтерлейкіну-2**

| Діагноз                                    | Загальна кількість пацієнтів | Повна відповідь | Часткова відповідь | Повна + часткова відповідь |
|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| <i>Абсолютна кількість пацієнтів (у %)</i> |                              |                 |                    |                            |
| Меланома                                   | 305                          | 12 (4 %)        | 27 (9 %)           | 39 (13 %)                  |
| Рак нирки                                  | 264                          | 21 (8 %)        | 32 (12 %)          | 53 (20 %)                  |
| Загалом                                    | 569                          | 33 (6 %)        | 59 (10 %)          | 92 (16 %)                  |

### 7.3.2. ХІМІОТЕРАПІЯ

Хіміотерапія злоякісних пухлин передбачає застосування лікарських засобів синтетичного або природного походження для незворотного пошкодження їх проліферації. Оскільки найхарактернішою ознакою протипухлинних препаратів є їх антими́тотична дія (здатність порушувати розмноження клітин), вони отримали також назву цитостатиків.

Сучасна історія хіміотерапії злоякісних пухлин розпочалася після завершення Другої світової війни, коли для лікування хворих уперше було запропоновано препарат мехлоретамін, або ембіхін. У 50—60-і роки минулого сторіччя було встановлено, що за допомогою цитостатиків можна вилікувати деяких хворих (як дорослих, так і дітей) із деякими видами пухлин. А порівняно із симптоматичним лікуванням хіміотерапія в деяких випадках подовжила тривалість і поліпшила якість життя пацієнтів із дисемінованими (метастатичними) формами хвороби. Відтоді арсенал протипухлинних препаратів значно розширився, підвищилася їх ефективність.

Нижче наведено типи пухлин, які можна вилікувати за допомогою тільки хіміотерапії.

***Пухлини, які можна вилікувати за допомогою тільки хіміотерапії***

1. Пухлини трофобласта:

- при локальних процесах — вилікування у 90 % випадків;
- при дисемінованих — до 60 %.

2. Гостра лімфобластна лейкемія — 75 %.

3. Хвороба Годжкіна — у 80 %.

4. Негоджкінські лімфоми (у дітей) — у 60 %.

5. Дифузна гістіоцитарна лімфома — у 50 %.

6. Лімфома Беркїтта — у 50 %.

7. Пухлини яєчка — у 90 %.

***Пухлини, певний відсоток яких можна вилікувати за допомогою ад'ювантної хіміотерапії***

1. Пухлина Вільмса.

2. Остеогенна саркома.

3. Рабдоміосаркома.

4. Рак грудної залози.

***Пухлини, при яких завдяки хіміотерапії вдається отримати повну регресію процесу і подовжити тривалість життя хворих***

1. Рак грудної залози.

2. Дрібноклітинний рак легені.

3. Гостра мієлобластна лейкемія.

4. Негоджкінська лімфома.

5. Рак передміхурової залози.

6. Волосатоклітинна лейкемія.

7. Хронічна гранулоцитарна лейкемія.

***Пухлини, при яких вдається отримати повну і часткову регресію з помірним подовженням тривалості життя хворих***

1. Множинна мієлома.

2. Рак яєчників.

3. Ендоетріальна карцинома.

4. Нейробластома.

5. Рак товстої кишки.

6. Рак печінки.

***Пухлини, які дають мінімальну відповідь на стандартну хіміотерапію: з'являється можливість деякого контролю за якістю життя, але без суттєвого подовження його тривалості***

1. Недрібноклітинні форми раку легені.

2. Пухлини голови і шиї.
3. Рак шлунка.
4. Рак підшлункової залози.
5. Рак шийки матки.
6. Меланобластома шкіри.
7. Пухлини кори надниркових залоз.
8. Саркома м'яких тканин.

Сьогодні цитостатичні препарати стали невід'ємним компонентом лікувального процесу при багатьох локалізаціях пухлинного процесу. Хіміотерапію застосовують з різною метою: 1) для самостійного лікування хворих із заданими стадіями хвороби (дисемінація), коли операція, променева терапія не дають ефекту; 2) як доповнення до радикальних операцій і променевої терапії (ад'ювантна терапія); 3) як показник індивідуальної чутливості пухлини *in vivo* до цитостатиків під час лікування місцево-поширеного процесу (неоад'ювантна терапія).

*Ад'ювантна хіміотерапія* передбачає застосування цитостатичних препаратів після радикального хірургічного лікування для ліквідації доклінічних мікрометастазів злоякісної пухлини, які залишилися після радикальної операції. Кінцева мета такого лікування — подовження тривалості життя хворих, зокрема періоду без клінічних проявів хвороби. Ад'ювантна хіміотерапія виявилася ефективною при пухлині Вільмса, деяких видах саркоми м'яких тканин у дітей, остеосаркомі, раку грудної залози, ободової кишки. Сучасні схеми лікування довели ефективність ад'ювантної хіміотерапії при раку легень, шлунка, стравоходу. При цьому використовують лише ті цитостатики і схеми комбінованої хіміотерапії, які дали високий ефект у лікуванні дисемінованих форм пухлин конкретної локалізації. Дані кінетики вимагають розпочинати ад'ювантну хіміотерапію якомога швидше після хірургічного втручання — не пізніше ніж через 4 тиж.

*Неоад'ювантна хіміотерапія* — спосіб лікування онкологічних хворих переважно на стадіях локально-регіонарного поширення патологічного процесу, який відбувається у три послідовних етапи. Лікування розпочинають з хіміотерапії і оцінюють її ефективність. На другому етапі виконують радикальну операцію, рідше — променеву терапію. Лікування завершується хіміотерапією (ад'ювантною). Вибір схеми післяопераційної хіміотерапії залежить від ефективності первинного лікування цитостатиками. Якщо пухлина є чутливою до первинної (індукційної) хіміотерапії, то ад'ювантну хіміотерапію здійснюють за попередньою схемою. Якщо патологічний процес виявиться резистентним до первинної хіміотерапії, застосовують інші схеми лікування цитостатиками або іонізуючим випромінюванням, гормонами або обґрунтовано відмовляються від подальшого лікування.

Ефективність неоад'ювантної хіміотерапії вперше було продемонстровано у хворих на остеогенну саркому. Віддалені п'ятирічні наслідки лікування із застосуванням неоад'ювантної хіміотерапії були кращими, ніж комбінації радикальних операцій з ад'ювантною хіміотерапією. У хворих із місцево-поширеним раком грудної залози неоад'ювантна хіміотерапія збільшила відсоток органозберігальних операцій.

**Класифікація цитостатичних препаратів.** З огляду на визначену або можливу дію і походження цитостатичні препарати поділяють на кілька груп:

1) алкілюючі препарати (гексаметилмеламін, дибромдульцитол; іфосфамід, мехлоретамін, мелфалан, міелобромол, бусульфан, тіотепа, хлорамбуцил, циклофосфамід, темозоломід);

2) структурні аналоги метаболітів або антиметаболіти (6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, кладрибін; метотрексат; 5-фторурацил, фторафур, FUDR, UFT, капецитабін; цитарабін, 5-азацитидин, флударабін, гемцитабін; томудекс);

3) протипухлинні антибіотики (доксорубіцин, епірубіцин, карміноміцин; ша-рубіцин; дактиноміцин; мітоміцин С; даунорубіцин);

4) препарати рослинного походження (етопозид, теніпозид, вінкрестин, він-бластин, вінорельбін, паклітаксел, доцетаксел);

5) ферменти (L-аспарагіназа; інгібітори топомерази I — іринотекан, топотекан);

6) різні синтетичні препарати:

а) похідні сечовини (гідроксисечовина, кармустин, ломустин, нітрозометилсе-човина, семустин, німустин, фотемустин, тауромустин);

б) комплексні сполуки платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин);

в) похідні метилгідразину (прокарбазин, дакарбазин);

г) інші цитостатики (мітоксантрон — синтетичний антрациклін);

7) гормони й інгібітори гормонів:

а) естрогени (діетилstilbестрол, синестрол, фосфоестрол, хлортріанізен, етинілестрадіол, поліестрадіол-фосфат);

б) андрогени (тестостерону пропіонат, медротестерону пропіонат, метилтесто-стерон);

в) антиестрогени (тамоксифен, тореміфен);

г) антиандрогени (флутамід, ципротерону ацетат);

г) інгібітори ароматази (аміноглютетимід, форместан, анастрозол, летрозол, екземестан);

д) прогестини (оксипрогестерону капронат, медроксипрогестерону ацетат, депо-провера);

е) агоністи лютеїнізуючого гормону релізінг-фактора (гозерелін або зола-декс);

8) таргетні (цілеспрямовані) препарати:

а) моноклональні антитіла (трастузумаб, або герсептин; бевацізумаб, або авас-тин; ритуксимаб, алемтузумаб, або мабкампат);

б) синтетичні.

Цитостатичні препарати впливають на такі загальнобіологічні процеси, як біосинтез ДНК, РНК, білків, окремі фази мітотичного циклу.

Цитостатичні препарати є високоактивними проти злоякісних і нормальних клітин, які інтенсивно діляться. Якщо з певних причин пухлинні клітини припи-няють ділитися, вони стають нечутливими до дії цитостатиків. Високочутливою до протипухлинних препаратів є синтетична фаза мітозу, а також межа переходу пресинтетичної фази в синтетичну. Залежно від особливостей дії на мітотичний цикл протипухлинні препарати поділяють на дві великі групи: фазоспецифічні і фазонеспецифічні. До препаратів, які діють переважно на певну фазу мітотичного циклу, належать: вінкрестин, вінбластин, теніпозид, метотрексат, цитарабін. Фа-зонеспецифічні препарати реалізують цитостатичну дію одночасно в різних фазах мітотичного циклу. До них належить більшість алкілюючих препаратів і протипух-линних антибіотиків, похідні нітрозометилсечовини, 5-фторурацил, цисплатин, прокарбазин.

*Таргетна терапія* (від англ. target — *ціль, мішень*) — це молекулярно-спрямоване лікування. З'явилася завдяки численним відкриттям у молекулярній біології злоякісних клітин. Таргетні препарати діють на окремі молекули, характерні для певних етапів канцерогенезу в клітинах конкретної пухлини. Існують різні класифікації таргетних препаратів залежно від їхньої структури (антитіла, малі молекули, генні препарати) або молекулярних механізмів дії (порушення сигнальної трансдукції, інгібіція рецепторних кіназ, пухлинного ангиогенезу, зміна фенотипу пухлинної клітини, протеолізу). Сигнальна трансдукція — процес, за допомогою якого клітина одержує певний сигнал у специфічних рецепторах клітинної мембрани, передає його через мембрану в протоплазму і запускає внутрішньоклітинний ланцюг інших сигнальних молекул включно до ядра, активуючи таким чином конкретну специфічну реакцію — поділ клітини, їх адгезію, інвазію, метастазування, апоптоз тощо.

**Загальнобіологічні і медичні аспекти протипухлинної хіміотерапії.** Хіміотерапія злоякісних пухлин базується на певних експериментальних і клінічних засадах. Незнання принципів хіміотерапії, нехтування ними є причиною низької її ефективності, погіршення якості життя пацієнтів і навіть летального наслідку.

Злоякісна пухлина характеризується клональною, кінетичною, метаболічною і структурною гетерогенністю. Це означає, що однотипні за локалізацією і морфологічною будовою пухлини мають індивідуальну чутливість до іонізації, цитостатиків, гормонального лікування, імунотерапії. Розрізняють високочутливі, помірно чутливі і резистентні до хіміотерапії пухлини. Інформацію про спектр чутливості пухлини до конкретного препарату отримують на підставі результатів ретельно спланованих попередніх клінічних експериментів на онкологічних хворих (так звана II фаза досліджень). Це стосується як нових оригінальних препаратів, так і вже відомих, якщо вони виступають у новій комбінації, іншому способі їх застосування. Не кожна емпірично сформована комбінація, навіть з ефективних препаратів, виявиться корисною.

*Для лікування хворого призначають тільки ті цитостатичні препарати, ефективність яких щодо певної пухлини вже доведена на практиці!*

За наявності кількох препаратів проти конкретної пухлини перевагу віддають тому, якому притаманні найбільша ефективність, мінімальна токсичність і вигідніший для хворого спосіб його застосування. Лікування завжди необхідно розпочинати з найефективніших препаратів та їхніх комбінацій — так звана перша лінія хіміотерапії.

Ефективність хіміотерапії залежить від величини пухлинного навантаження на організм — вона зворотно пропорційна до кількості злоякісних клітин. Це стосується як дисемінованих форм хвороби, так і початкових її стадій. У великих за розмірами пухлинах величина проліферативного пулу зазвичай дуже мала, інколи до 1 %, а переважна більшість цитостатиків діють тільки на клітини, які діляться. Визначено: що менша пухлина, то більша в ній частка клітин, які перебувають у мітотичному циклі, а це супроводжується підвищенням чутливості пухлини до цитостатиків.

При ад'ювантній хіміотерапії саме проліферативна фракція клітин «залишкових мікрометастазів» є об'єктом лікування. Проте в доклінічних мікрометастазах міститься певна частка клітин, які тимчасово вийшли з мітотичного циклу і які, як свідчить практика, можуть себе клінічно проявити через 10 років і пізніше

після завершення радикального лікування і стати причиною смерті хворого. До складу пухлини входить також пул клітин, який назавжди вийшов із мітотичного циклу, — такі клітини також не чутливі до лікування цитостатиками. У тій самій пухлині також можуть існувати клони клітин, резистентних до хіміотерапії. Про це свідчать наслідки лікування хворих, у яких внаслідок проведеної хіміотерапії відбулася повна регресія пухлинних утворень, а через певний час настав рецидив хвороби. Останній зазвичай вже не реагує на препарат або схему хіміотерапії, яка була використана під час первинного лікування.

Серед лікарів-практиків укорінилася думка про те, що злоякісні клітини (лейкемічні, ракові, саркомні) діляться швидше від їхніх нормальних попередників. Насправді така думка є неправильною. У процесі розроблення методів визначення тривалості мітотичного циклу і адаптації їх до потреб клініки було виявлено, що злоякісні клітини діляться повільніше за нормальні, мають відносно невелику фракцію росту. Ця особливість зумовлює швидшу появу ознак токсичності, а не лікувального ефекту.

Експериментальними працями доведено, що одна доза препарату знищує не певну кількість клітин пухлини, а лише певну їх частку, наприклад, із  $10^{10}$  клітин до  $10^8$ , і ця частка не залежить від величини утворення. Кінетику росту злоякісних пухлин людини описує крива Гомперца: у міру збільшення маси пухлини величина проліферуючої фракції зменшується, що призводить до сповільнення і навіть припинення її росту. У разі перебування їх у фазі спокою ( $G_0$ ) дія більшості цитостатиків на пухлину суттєво знижується або повністю припиняється.

На початку ери становлення хіміотерапії злоякісних пухлин та лейкемії арсенал препаратів був представлений поодинокими препаратами, які інтенсивно вивчалися на експериментальних моделях і в клініці. Лікування проводили одним препаратом (монотерапія) у вигляді одного або декількох послідовних курсів з перервою між ними тривалістю 1,3—3 міс. Це дало змогу визначити спектр побічної дії препарату, відпрацювати принципи формування разової і курсової дози, оцінити їх терапевтичну можливість. Зазвичай монокіміотерапія дає можливість отримати переважно часткову регресію пухлини і її метастазів не більше ніж у 15—30 % хворих.

Разові дози препаратів, оптимальний спосіб і ритм їх введення визначено на підставі результатів попередньо проведених експериментальних клінічних досліджень, які наведені у відповідних інструкціях до препаратів і схем комбінованого застосування і вважаються стандартними. У кожного конкретного хворого величина разової дози є індивідуальною, оскільки залежить від поверхні тіла пацієнта — рекомендована стандартна доза препарату перемножується на  $1 \text{ м}^2$  поверхні тіла. Остання визначається за допомогою спеціальних таблиць на підставі кореляції зросту (у сантиметрах) і маси тіла (у кілограмах).

Суворе дотримання оптимальної разової дози цитостатиків у плані моно- і комбінованої хіміотерапії є запорукою її ефективності у разі лікування дисемінованих (метастатичних), ранніх (ад'ювантна хіміотерапія) і місцево-поширених форм хвороби (неоад'ювантна хіміотерапія). Для отримання максимального терапевтичного ефекту необхідно застосовувати адекватні стандартні разові дози цитостатиків. Довільне збільшення разової дози протипухлинних препаратів неможливе через появу гострої токсичної реакції.

Курсова доза протипухлинних лікарських засобів не є чітко фіксованою і може застосовуватися в достатньо широких межах. Вона визначається моментом появи



лімітованої побічної дії конкретного лікарського засобу. Досить часто трапляються випадки, коли лікар або пацієнт схильні зменшувати разові дози цитостатиків через переконання, що й малі дози ефективні, але при цьому не спричиняють або зменшують побічні ефекти. Щодо хіміотерапії злоякісних пухлин такий підхід помилковий.

Ще одним важливим фактором, від якого залежить ефективність лікування, є інтенсивність дози протипухлинних препаратів. Під інтенсивністю дози розуміють дозу протипухлинного препарату, введену хворому за одиницю часу ( $\text{мг}/\text{м}^2$  на тиждень) незалежно від схеми лікування і способу введення. Для кожної схеми хіміотерапії визначають стандартну інтенсивність дози, яка вважається оптимальною і яку намагаються застосувати. Її порівнюють з фактичною дозою, що уведена конкретному хворому.

Лікувати хворих протипухлинними препаратами повинен лише лікар, який має відповідну підготовку і досвід їх застосування. Немає такого цитостатика, у якого була би відсутня побічна дія на нормальні органи і тканини. Більшість із них пригнічують гемопоєз і тому схеми хіміотерапії пухлин розробляли, виходячи з кінетики відновлення кровотворення. Проте кожен із цитостатиків справляє свою специфічну токсичну дію. Це вимагає від лікаря, який проводить хіміотерапію, докладно знати усі особливості побічної дії кожного препарату, оскільки ускладнення лікування, а не хвороба, можуть стати причиною смерті пацієнта.

До життєво небезпечних або лімітованих токсичних ефектів належать такі види побічних ефектів лікування протипухлинними препаратами: гастроентерологічні (стоматит, діарея) — у 92 % пацієнтів, мієлосупресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, гіпоплазія кісткового мозку) — у 88 % хворих, гепатотоксичність — у 52 % випадків, кардіотоксичність — у 40 % хворих, нефротоксичність — у 40 %, нейротоксичність — у 28 %, легенева токсичність — у 20 %, а також загальні, дерматологічні, алергічні.

Визначення ступеня токсичності проводять відповідно до рекомендацій ВООЗ і Міжнародної протиракової спілки, у яких докладно наведено головні види побічної дії протипухлинних препаратів.

Поступово знання, отримані на підставі вивчення монохіміотерапії і результатів експериментальних досліджень, дали можливість перейти до розробки комбінованих схем хіміотерапії (поліхіміотерапія). Ефективність такого лікування зазвичай вища за монотерапію.

Найбільшого поширення набув цикловий інтермітуючий спосіб хіміотерапії, тобто проведення відносно коротких циклів лікування з обов'язковим повторенням їх через певні проміжки часу.

Разові дози цитостатиків у межах кожного циклу мають бути оптимальними. Конкретні величини їх уже встановлено на підставі результатів попередніх клінічних досліджень. Необхідно пам'ятати, що за законами кінетики зниження дози препарату удвічі призводить до десятиразового збільшення клітин, які вицілюють після хіміотерапії. Самовільна редукція лікарем разової дози препаратів для зменшення токсичності лікування є хибною і спричинює втрату його ефективності.

До негативного наслідку лікування призводить збільшення інтервалів між циклами. Вони мають бути однаковими і не перевищувати час, необхідний для відновлення пошкоджень у нормальних тканинах, перш за все гемопоєзу. Відомо, що репарація пошкоджень у клітинах пухлини відстає в часі й інтенсивності від

аналогічних процесів у нормальних клітинах. Тому кожен наступний цикл хіміотерапії поглиблює пошкодження в пухлині і ніби заново діє на нормальні структури. Тривалість перерви між окремими циклами хіміотерапії становить від 2 до 3 тиж. і залежить від особливостей механізму дії окремих цитостатиків, які входять у конкретний терапевтичний протокол.

Важливою клінічною проблемою є природна резистентність пухлини до хіміотерапії. В її основі лежать нестабільність геному ракових клітин і відповідні цитогенетичні порушення. Математичні розрахунки показали, що мутації, які призводять до виникнення резистентності, виникають при масі пухлини в межах 1000—1 000 000 клітин, а клінічній діагностиці, як відомо, доступні пухлини, які містять 1 000 000 000 клітин і більше. Резистентні до хіміотерапії злоякісні клітини містяться навіть у невеликих за розмірами пухлинах. Наявність їх і є причиною виникнення рецидиву після того, як проведений курс хіміотерапії сприяв 100 % клінічній регресії пухлини.

Залежно від шляхів введення цитостатиків в організм хворого розрізняють системну і локально-регіонарну хіміотерапію. *Системна хіміотерапія* передбачає введення препаратів через рот, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньолімфально, рідше ректально або підшкірно. Препарати проникають у циркулюючу кров і розподіляються по всьому організму. На жаль, рівень захоплення і фіксації цитостатиків пухлиною рідко переважає над нормальними тканинами з високим рівнем мітотичної і метаболічної активності. Тому, застосовуючи системні способи протипухлинної хіміотерапії, рідко вдається уникнути побічної дії ліків на нормальні структури організму.

*Локально-регіонарна хіміотерапія* передбачає нанесення ліків у формі мазей чи розчинів безпосередньо на поверхню пухлини або введення їх у серозні порожнини (плевральну, черевну), спинномозковий канал, вічко сечового міхура.

До *регіонарної хіміотерапії* належать способи інфузійного і перфузійного введення цитостатиків через артеріальні судини безпосередньо до органа, у якому розміщена пухлина.

Зарекомендацією комітету експертів ВООЗ, розрізняють 4 ступеня об'єктивного ефекту при хіміотерапії солідних форм злоякісних пухлин:

- 1) повна регресія — зникнення усіх об'єктивно зареєстрованих уражень;
- 2) часткова регресія — зменшення розмірів усіх або окремих (за відсутності прогресування інших) об'єктивно зареєстрованих вогнищ на 50 % і більше;
- 3) стабілізація — зменшення розмірів всіх або окремих вогнищ патологічного процесу менше ніж на 50 % за відсутності нових уражень або збільшення наявних вогнищ не більш ніж на 25 %;
- 4) прогресування — збільшення розмірів усіх або окремих вогнищ патологічного процесу на 25 % і більше або поява нових уражень.

Суб'єктивний ефект хіміотерапії оцінюють за зміною загального стану хворого, зменшенням або ліквідацією больового синдрому, нормалізацією температури тіла.

Сучасним протипухлинним препаратам властива обмежена вибіркова дія. Їхній терапевтичний індекс дуже низький і в кращому разі не перевищує 5, тоді як для ліків, що їх застосовують під час хіміотерапії інфекційних захворювань, він становить 100 і навіть більше. На сьогодні немає протипухлинного препарату, позбавленого токсичної дії. Є багато класифікацій дії препарату на організм хво-

рих, наприклад, тератогенна, канцерогенна, токсична. З практичних міркувань слід охарактеризувати лише ті випадки токсичної дії цитостатиків, які можуть загрожувати життю хворих і обмежувати проведення самого лікування.

Значна кількість протипухлинних препаратів справляє місцево-подразнювальну дію і спричинює токсичний дерматит, запальні інфільтрати і некроз підшкірної жирової клітковини, флебіт, тромбофлебіт, флебосклероз, асептичний цистит, серозит, нейропатії, блювання.

Токсичність таргетних препаратів відрізняється від побічної дії цитостатиків. Таргетним препаратам притаманна менша пригнічувальна дія на гемопоез, але частіше спостерігаються алергічні реакції, різноманітні зміни з боку шкіри, діарея, порушення загального стану, швидка втомлюваність. Токсичність кожного таргетного препарату має свої особливості: трастузумабу властива кардіотоксичність, бевацизумабу — невисока ймовірність перфорацій шлунка і кишківника.

Усі перераховані й інші ускладнення обмежують проведення хіміотерапії. Маніфестація їх є сигналом до припинення лікування. Побічна дія протипухлинних препаратів часом може спричинити смерть.

### 7.3.3. ГОРМОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ

Гормонотерапія — це лікування гормонами і синтетичними гормональними препаратами.

Існує низка термінів, які характеризують зв'язок пухлин з ендокринною системою: дисгормональні, гормонозумовлені, гормоночутливі і гормонозалежні пухлини. Перші два терміни вказують на стимулювальну роль ендокринних факторів, особливо статевих, у виникненні й розвитку пухлинного процесу. Відомо, що естрогени справляють мітогенний вплив на грудні залози, ендометрій (гормональний канцерогенез). Терміни «гормоночутливість» і «гормонозалежність» перш за все характеризують вплив гормонів на ріст пухлини. Одні пухлини залежать від такого впливу, інші — не залежать. Серед злоякісних пухлин рак грудної залози є найбільш гормонозалежним процесом. До цієї групи новоутворень також належать рак ендометрія, передміхурової залози, значно менше — яєчників, нирок, меланобластома.

Деякі пухлини здатні продукувати стероїдні гормони (новоутворення яєчників, кора надниркових залоз), пептидні гормони і катехоламіни (так звані апудоми — гормоноально активні карциноїди, аденоми гіпофіза, феохромоцитома, медуллярний рак щитоподібної залози). Частка таких пухлин у структурі онкологічної патології невелика. Проте останніми роками помічено підвищення частоти карциноїдів.

Гормонотерапія злоякісних пухлин найчастіше використовується для лікування раку грудної залози у жінок і передміхурової залози у чоловіків.

Гормонотерапія показана всім хворим із пухлинами, які містять рецептори до гормонів будь-якого рівня. У більшості первинних хворих рівень гормональних рецепторів у первинній пухлині та метастазах подібний (конкордатний). У процесі прогресування хвороби після радикального лікування рецепторний статус пухлини може змінитися. Це вимагає повторного визначення вмісту гормональних рецепторів у метастатичних депозитах або локальному рецидиві. Відомо, що лише у 50 % хворих пременопаузального віку відзначаються гормонопозитивні пухлини, а серед пацієнток менопаузального віку — у 70 %.

Значна залежність ефективності ендокринного лікування від наявності в пухлині відповідних гормональних рецепторів вказує на необхідність визначати їх в усіх випадках діагностики раку грудної залози.

Сучасна ендокринна терапія раку грудної залози базується на припиненні синтезу естрогенів або на втручанні у шляхи реалізації механізмів їхньої дії на клітинному рівні. Існує багато видів гормонального лікування цієї патології: хірургічна оваріоектомія, медикаментозна і променева оваріальна супресія; застосування антиестрогенних препаратів, інгібіторів ароматази; адrenaлектomia, гіпофізектомія; монотерапія андрогенами, естрогенами, прогестинами.

Індукція об'єктивного ефекту і стабілізація проявів хвороби під впливом аблятивної гормонотерапії є показанням до застосування інгібіторів ароматази або тамоксифену. Ендокринне лікування повинне бути тривалим і багатоступеневим. Терапевтичний ефект може тривати понад 6—12 міс. У разі прогресування хвороби на тлі гормонального лікування його не припиняють, а переходять до наступних ліній: антагоністи естрогенових рецепторів → прогестини → естрогени. Тільки в разі остаточної відсутності ефекту від ендокринної терапії хворим рекомендують терапію цитостатиками.

Розвиток методів гормонотерапії раку грудної залози відображає впровадження в практику простіших і менш агресивних методів ендокринного лікування. Класичну лапаротомну оваріоектомію замінило лапароскопічне втручання або медикаментозна супресія функцій яєчників рилізінг-гормонами, а хірургічну адrenaлектomia і позитиву замісну терапію кортикостероїдами — застосування інгібіторів ароматази.

Перші спроби гормонотерапії дисемінованого раку передміхурової залози здійснено в США С. Huggins (орхіектомія). Видалення яєчок у цих хворих знижує рівень андрогенів у крові до ледь визначуваних концентрацій, що сприяє ремісії протягом року у 80—90 % пацієнтів. Розвиток методів гормонотерапії замінив орхіектомію на медикаментозну кастрацію.

До ендокринної терапії вдаються при раку тіла матки. Розрізняють два типи раку ендотермія: у 80 % хворих такі пухлини є естрогенозалежними, у 20 % — резистентними. При першому типі відзначають надмірний рівень естрогенів у крові і експресію в клітинах пухлини рецепторів естрогенів і прогестерону. У таких хворих при раку тіла матки IV стадії, а також у разі прогресування процесу після променевої терапії застосовують гормональну терапію прогестагенами і тамоксифеном. Позитивного ефекту від лікування прогестагенами досягають у 20—40 % хворих, середня тривалість ремісії становить 1 рік, а деякі хворі живуть понад 10 років. Ефективність лікування тамоксифеном — 10—20 %. Певного терапевтичного ефекту можна досягти за допомогою інгібіторів ароматази.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка основна мета симптоматичного лікування?

- А. Ліквідація пухлинного процесу.
- В. Лікування паранеопластичних синдромів.
- С. Ліквідація або суттєве полегшення клінічних проявів окремих найбільш обтяжливих ознак захворювання.

Д. Усі відповіді правильні.

Е. Ліквідація метастазів.

2. Яке завдання абластики?

- А. Девіталізація злоякісних клітин.
- В. Часткове видалення елементів пухлини.
- С. Видалення видимих елементів пухлини.

- D. Повне видалення усіх елементів пухлини.
  - E. Повне видалення усіх видимих елементів пухлини.
3. **Яке завдання антибластички?**
- A. Повне видалення усіх елементів пухлини.
  - B. Запобігання розсіюванню ракових клітин у рані.
  - C. Одномоментне, одноблочне повне або часткове видалення ураженого пухлиною органа.
  - D. Видалення всіх елементів пухлини, що менші за 1 см.
  - E. Одномоментне повне видалення усіх елементів пухлини.
4. **Основне завдання радикального лікування вважають виконаним, якщо:**
- A. Проведено видалення злоякісної пухлини.
  - B. Після хірургічного втручання хворого виписано на амбулаторне лікування.
  - C. Після його завершення в організмі хворого сучасними методами діагностики не вдається виявити ніяких ознак пухлинного процесу.
  - D. Підвищується якість життя хворого.
  - E. Проведено повне видалення пухлини.
5. **До розширених хірургічних втручань відносять:**
- A. Видалення пухлин в межах здорових тканин разом із регіонарним лімфатичними вузлами.
  - B. Видалення пухлини в межах здорових тканин разом із резекцією або повним видаленням іншого органа, залученого у пухлинний процес.
  - C. Оперативні втручання, які супроводжуються збільшенням об'єму видалених лімфатичних вузлів.
  - D. Оперативні втручання разом із лімфаденектомією.
  - E. Оперативні втручання з лімфаденектомією D3—4.
6. **Яка мета комбінованої операції?**
- A. Видалення пухлини разом з регіонарними лімфатичними вузлами.
  - B. Додаткове видалення або часткова резекція інших органів і тканин.
  - C. Одночасне виконання операції з приводу іншого захворювання.
  - D. Проведення оперативного втручання із субопераційною променевою терапією.
  - E. Ліквідація пухлинного процесу.
7. **Оберіть комбіноване лікування серед запропонованих схем:**
- A. Паліативна операція в поєднанні з післяопераційною променевою терапією.
  - B. Симптоматична операція в поєднанні з передопераційною променевою терапією.
  - C. Радикальна операція в поєднанні з перед — або післяопераційною променевою терапією.
  - D. Хіміотерапія та наступна симптоматична променева терапія з приводу рецидиву пухлини.
  - E. Хіміотерапія та симптоматична операція.
8. **Дайте визначення терміну «операбельність»:**
- A. Відсутність у хворого супутніх захворювань.
  - B. Стан хворого, що дозволяє виконати радикальну операцію.
  - C. Можливість виконати радикальну операцію, яка виявлена під час хірургічного втручання.
  - D. Функціональний стан хворого, що дозволяє виконати оперативне втручання.
  - E. Відсутність у хворого метастазів.
9. **Дайте визначення терміну «резектабельність»:**
- A. Функціональний стан хворого, що дозволяє виконати операцію.
  - B. Можливість виконати радикальну операцію, яка встановлена під час хірургічного втручання.
  - C. Відсутність протипоказань до оперативного втручання.
  - D. Необхідність дотримання вимог антибластички під час резекційного оперативного втручання.
  - E. Відсутність у хворого супутніх захворювань.
10. **Сполучним або поєднаним методом променевої терапії називають:**
- A. Комбінацію двох різних джерел іонізуючого випромінювання.
  - B. Послідовне застосування двох видів спеціального лікування, один з яких — променевий.

- С. Поєднання променевої терапії і так званих модифікуючих факторів.
  - Д. Поєднання променевої терапії та біотерапії.
  - Е. Поєднання променевої терапії та хіміотерапії.
- 11. Яка основна мета радикального лікування?**
- А. Девіталізація первинної пухлини.
  - В. Девіталізація віддалених метастазів пухлини.
  - С. Досягнення часткової регресії пухлини.
  - Д. Вилікування хворого внаслідок повного регресу пухлинного процесу.
  - Е. Повне видалення пухлини.
- 12. Яка основна мета паліативного лікування?**
- А. Переведення хворого у III клінічну групу.
  - В. Девіталізація регіонарних метастазів пухлини.
  - С. Запобігання віддаленому метастазуванню.
  - Д. Усунення больового синдрому.
  - Е. Збільшення тривалості життя хворого, покращення якості його життя.
- 13. Яка основна мета симптоматичного лікування?**
- А. Переведення хворого у IV клінічну групу.
  - В. Забезпечення безрецидивного перебігу хвороби.
  - С. Зменшення пухлинної маси.
  - Д. Оптимізація якості життя хворого за рахунок постійної або тимчасової ліквідації окремих ознак хвороби.
  - Е. Збільшення тривалості життя хворого.
- 14. Що таке «радикальність» у хірургічній онкології?**
- А. Дотримання правил антибластики.
  - В. Дотримання принципів зональності і футлярності.
  - С. Ерадикація або повне видалення злоякісного процесу.
  - Д. Девіталізація злоякісних клітин у ділянці майбутньої операції.
  - Е. Дотримання правил асептики.
- 15. Абластика і антибластика є основними принципами:**
- А. Симптоматичного хірургічного лікування.
  - В. Хіміотерапії.
  - С. Гормонотерапії.
  - Д. Радикального хірургічного лікування.
  - Е. Імунотерапії.
- 16. Брахітерапія належить до:**
- А. Дистанційних методів опромінення.
  - В. Контактних методів опромінення.
  - С. Радіонуклідної терапії.
  - Д. Фотодинамічної терапії.
  - Е. Рентгенотерапії.
- 17. Які фахівці беруть участь у плануванні променевого лікування?**
- А. Променивий терапевт, онкохірург, хіміотерапевт.
  - В. Променивий діагност, променивий терапевт, онкохірург.
  - С. Радіаційний онколог, променивий діагност, радіаційний фізик і лаборант.
  - Д. Променивий діагност, променивий терапевт і пацієнт.
  - Е. Хіміотерапевт, радіолог, пацієнт.
- 18. Системна хіміотерапія передбачає введення препаратів:**
- А. Внутрішньооплевральну.
  - В. Інгаляційну.
  - С. Внутрішньоочеревинну.
  - Д. Внутрішньовенну.
  - Е. Внутрішньоартеріальну.
- 19. Неoad'ювантна хіміотерапія передбачає:**
- А. Проведення ад'ювантної хіміотерапії.
  - В. Проведення системної хіміотерапії.
  - С. Наступне проведення хірургічного або променевого лікування.
  - Д. Самостійне застосування цитостатичного лікування.
  - Е. Проведення регіонарної хіміотерапії.
- 20. Ад'ювантна хіміотерапія передбачає:**
- А. Наступне проведення хірургічного або променевого лікування.
  - В. Застосування цитостатичних препаратів після паліативного хірургічного лікування.
  - С. Застосування цитостатичних препаратів після променевого лікування.
  - Д. Застосування цитостатичних препаратів після радикального хірургічного лікування.
  - Е. Застосування хіміотерапії перед операцією.

21. Онкологічна деонтологія регламентує:
- А. Взаємини лікаря-онколога та хворого.
  - В. Взаємини лікаря-онколога з громадськістю.
  - С. Взаємини лікаря-онколога з колегами.
  - Д. Проблеми збереження лікарської таємниці.
  - Е. Усі відповіді правильні.
22. Який найпоширеніший сучасний метод визначення чутливості клітини до гормональних препаратів?
- А. Визначення чутливості *in vivo*.
  - В. Визначення чутливості *in vitro*.
  - С. Визначення статевого хроматину ракової клітини.
  - Д. Визначення гормональних рецепторів ракової клітини.
  - Е. Визначення гормонального статусу хворого.
23. Що входить до складу комплексного лікування?
- А. Поєднано-променева терапія.
  - В. Хірургія + цитостатична терапія + гормонотерапія.
  - С. Проведення одночасно комбінованої операції з розширеною лімфодисекцією.
  - Д. Проведення хірургічного лікування під захистом антибіотикотерапії і тромбопрофілактики.
  - Е. Хірургія + хіміотерапія.
24. Яка основна мета ад'ювантної медикаментозної терапії?
- А. Посилення ступеня пошкодження пухлини.
  - В. Зменшення розмірів пухлини.
  - С. Ерадикація мікрометастазів після лікування первинної пухлини.
  - Д. Вивчення медикаментозного патоморфозу для планування подальшого лікування.
  - Е. Зменшення розмірів метастазів.
25. Яка мета неоад'ювантної хіміотерапії?
- А. Зменшення маси пухлини перед основним етапом лікування.
  - В. Наближення термінів системної дії на пухлинний процес.
  - С. Визначення медикаментозного патоморфозу для планування подальшого лікування.
  - Д. Уникнення оперативного втручання.
  - Е. Ерадикація мікрометастазів.

Відповіді: 1—С; 2—Д; 3—В; 4—С; 5—С; 6—В; 7—С; 8—Д; 9—В; 10—А; 11—Д; 12—Е; 13—Д; 14—С; 15—Д; 16—В; 17—С; 18—Д; 19—С; 20—Д; 21—Е; 22—Д; 23—В; 24—С; 25—А.

## **ОРГАНІЗАЦІЯ І ЗАВДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ**

### **Розділ 8**

## **ОБЛІК І ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

### **8.1. ОРГАНІЗАЦІЯ І ЗАВДАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ В УКРАЇНІ**

В Україні налагоджено систему організації онкологічної служби, яка має республіканську (державну), обласні і периферійні ланки.

У Міністерстві охорони здоров'я України передбачено посаду головного онколога, який очолює організаційні та методичні заходи, що здійснюються в межах країни. Методичне керівництво онкологічною службою України здійснює Національний інститут раку МОЗ України.

В обласних центрах функціонують обласні (у АР Крим — республіканський) онкологічні диспансери (у деяких великих містах — міські) — спеціалізовані лікувально-профілактичні заклади для надання онкологічної допомоги населенню: всього налічується понад 40 закладів, у тому числі 25 обласних онкологічних диспансерів.

На базі багатьох онкологічних диспансерів працюють кафедри онкології вищих медичних навчальних закладів. Кафедри разом із базовими диспансерами реалізують широкомасштабні плани розвитку онкологічної науки і практики, здійснюють підготовку студентів, удосконалюють знання лікарів з питань онкології, забезпечують належний професійний рівень базової установи, упроваджують у практику досягнення онкологічної науки і проводять наукові дослідження.

Окрім Інституту раку і онкологічних диспансерів в Україні функціонують Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України (м. Харків), Науково-дослідний інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (м. Київ).

Первинною ланкою онкологічної допомоги населенню України є близько 700 онкологічних кабінетів, які організовано в територіальних лікувальних закладах. Адміністративно онкологічний кабінет підпорядкований головному лікареві поліклініки, на базі якої він розміщений, методично-онкологічному диспансеру.



Найважливішою функцією онкологічних диспансерів і кабінетів нарівні з лікувально-профілактичною роботою є організаційно-методичне керівництво закладами загальної лікувальної мережі щодо діагностики і лікування хворих із передпухлинною патологією, а також своєчасної діагностики, адекватного лікування й обліку хворих зі злоякісними новоутвореннями.

Основними завданнями онкологічної допомоги населенню є:

- 1) упровадження сучасних організаційних форм обстеження населення для своєчасного виявлення злоякісних новоутворень і передпухлинних захворювань;
- 2) використання скринінгових програм для виявлення найпоширеніших локалізацій злоякісних пухлин (порожнини рота, грудної залози, легень, шкіри, прямої кишки, шийки матки, передміхурової залози);
- 3) постійна підготовка з онкології лікарів первинного прийому для підвищення їх онкологічної грамотності і настороженості;
- 4) підвищення рівня діагностики злоякісних новоутворень, від якого залежить своєчасність виявлення раку і зменшення кількості його запавнених форм;
- 5) проведення лікування хворих на злоякісні пухлини в онкологічних лікувальних закладах з використанням сучасних схем і засобів лікування відповідно до міжнародних стандартів; диспансерний нагляд за онкологічними хворими впродовж усього життя;
- 6) постійний моніторинг за рівнем захворюваності населення злоякісними новоутвореннями на базі даних регіональних і центрального канцер-реєстрів, забезпечення максимально повної і вірогідної інформації про онкологічних хворих, використання її для оперативного керівництва службою і визначення пріоритетів її розвитку;
- 7) широка протиракова пропаганда з використанням засобів масової інформації (газети, радіо, телебачення, кіно), шкільних навчальних програм.

### **Основні завдання онкологічного диспансеру**

Згідно з наказом МОЗ України № 208 від 30.12.1992 р., основними завданнями онкологічного диспансеру є:

- надання в повному обсязі кваліфікованої консультативно-лікувальної допомоги (поліклінічної та стаціонарної) хворим зі злоякісними новоутвореннями;
- забезпечення своєчасного початку лікування та госпіталізації онкологічних хворих;
- упровадження в практичну діяльність сучасних методів діагностики та лікування онкологічних хворих;
- організація та контроль диспансерного нагляду за онкологічними хворими як в онкологічних поліклінічних відділеннях, так і в онкологічних кабінетах;
- здійснення організаційно-методичного керівництва та координації діяльності всіх онкологічних закладів на території їх обслуговування (міські, міжрайонні онкологічні диспансери, відділення, кабінети);
- правильне і раціональне використання коштів на безоплатне лікування онкологічних хворих у стаціонарах та в амбулаторних умовах;
- проведення аналізу щорічної потреби онкологічного диспансеру в сучасному обладнанні, протипухлинних препаратах та в інших лікарських засобах, складання заявок на них;

- забезпечення і здійснення повного обліку онкологічних хворих в регіоні з використанням сучасного комп'ютерного забезпечення, створення на базі обласного онкологічного диспансеру канцер-реєстру, постійний контроль за своєчасністю і якістю надходження в канцер-реєстр первинних облікових документів на онкологічних хворих лікувально-профілактичних закладів усіх ланок (поліклінік, стаціонарів, діагностичних центрів тощо), складання і передача в МОЗ України щорічних звітів про захворюваність на злоякісні новоутворення в регіоні і діяльність онкологічних закладів (схеми 1, 2).

### **Основні завдання лікаря онкологічного кабінету**

Основними завданнями лікаря онкологічного кабінету поліклініки є:

- прийом хворих, які звертаються в поліклініку з приводу злоякісних пухлин;
- надання консультативної допомоги хворим зі злоякісними новоутвореннями і з підозрою на них;
- лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями за рекомендаціями онкологічних інститутів, диспансерів;
- організація госпіталізації в онкологічні диспансери (інститути) хворих із підозрою на рак чи наявність злоякісного новоутворення на дообстеження і лікування;
- здійснення диспансерного спостереження за хворими зі злоякісними новоутвореннями і деякими формами передпухлинних захворювань;
- консультації і патронаж удома онкологічних хворих, які потребують цього, за винятком хворих IV клінічної групи, яких обслуговують дільничні терапевти;
- аналіз причин відмови від госпіталізації і вжиття невідкладних заходів щодо госпіталізації для спеціального чи симптоматичного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями;
- облік усіх хворих зі злоякісними новоутвореннями, які мешкають на прилеглий території, і контроль за своєчасним направленням повідомлень про кожен випадок злоякісного новоутворення в онкологічний диспансер;
- заповнення в контрольних картах (ф. № 030—6/о) термінів проведення диспансерних оглядів онкологічних хворих, перебування їх на стаціонарному лікуванні, характер лікувальних заходів тощо.

### **Основні облікові і звітні документи онкологічної служби**

На хворих зі злоякісними новоутвореннями лікар, який виявив захворювання, повинен оформити «Повідомлення про вперше в житті встановлений діагноз раку» за формою № 090/о.

На хворих із пухлинними новоутвореннями заповнюють контрольну карту за формою № 030—6/о. Дані карти є основою для внесення інформації про хворого в канцер-реєстр України.

Інформація для внесення у форму № 030—6/о надається всіма лікувальними закладами шляхом заповнення «Виписки з історії хвороби онкологічного хворого» за формою № 027—1/о, яку направляють в онкологічні диспансери після виписки хворого зі стаціонару.

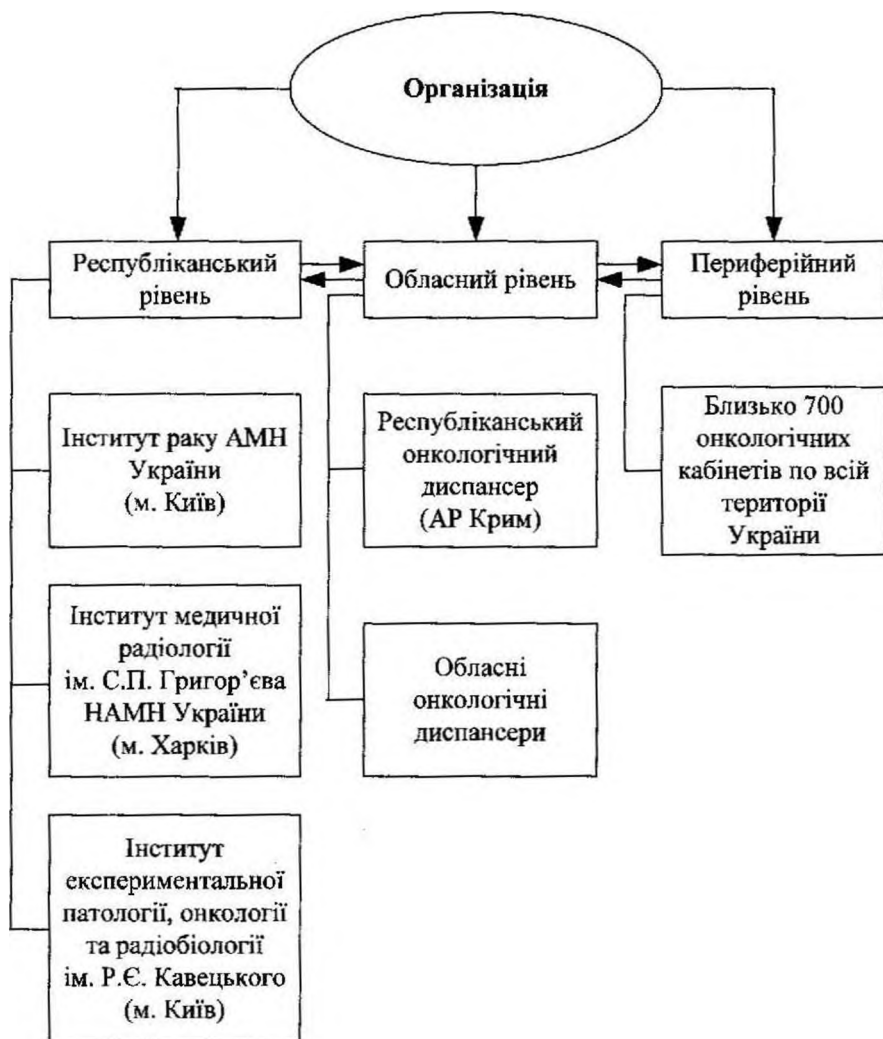


Схема 1. Організація онкологічної служби в Україні

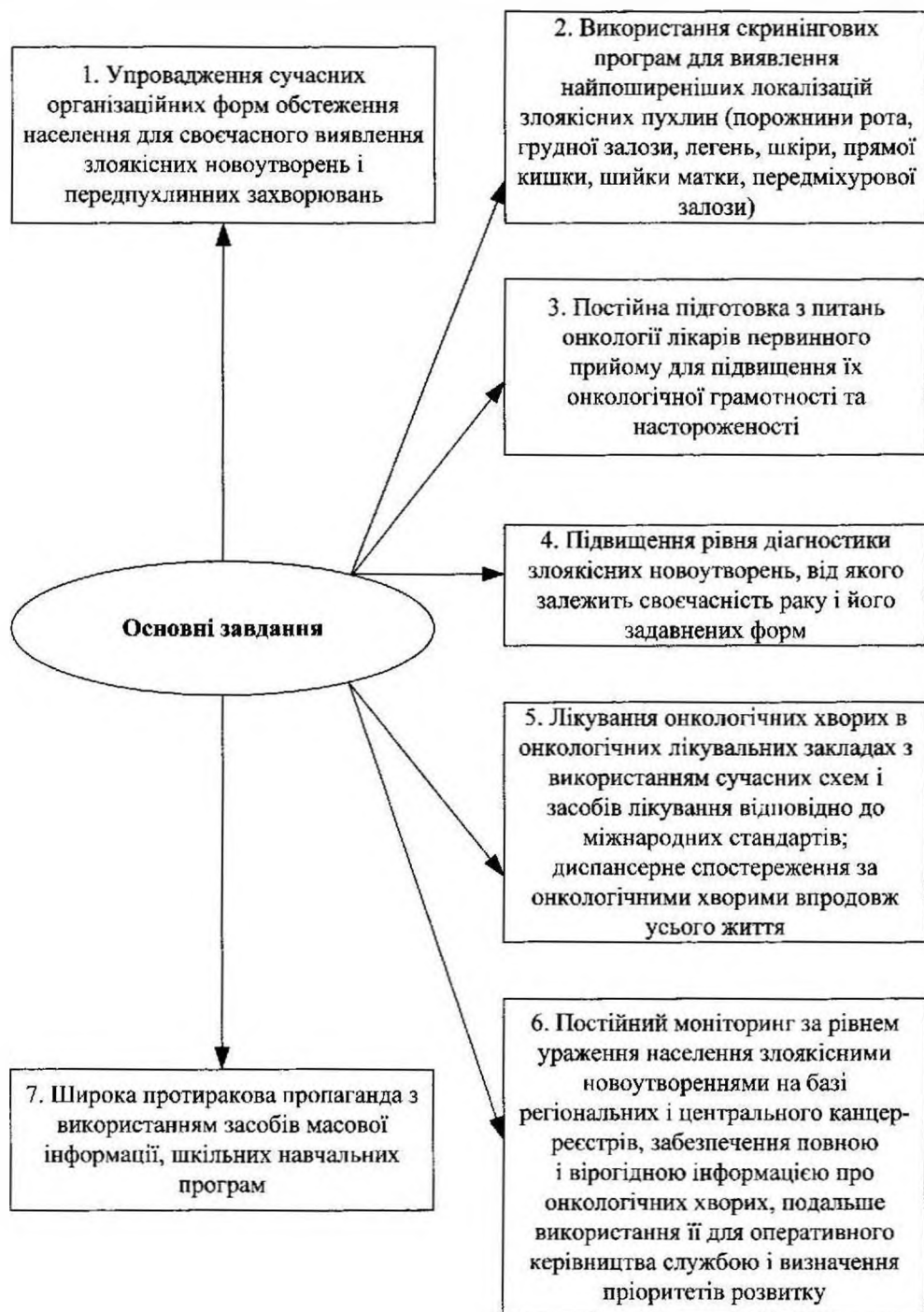


Схема 2. Основні завдання онкологічної служби в Україні

На хворих, яким уперше в житті встановлено діагноз запавненого раку (для пухлин візуальних локалізацій — III—IV стадії, для внутрішніх локалізацій — IV стадія), складається «Протокол на випадок виявлення у хворого запавненої форми злоякісного новоутворення» за формою № 027—2/о.

На основі повідомлень про вперше в житті встановлений діагноз раку і форми № 090/о шокварталу, кожні 6 міс. і наприкінці року заповнюють звіт про хворих зі злоякісними новоутвореннями за формою № 35. На основі інформації з контрольних форм диспансерного спостереження наприкінці кожного року заповнюють звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення за формою № 7.

### Поняття про клінічні групи

Облік хворих зі злоякісними новоутвореннями регулюється наказом МОЗ України № 226 від 27.07.1998 р. і здійснюється за клінічними (клініко-статистичними) групами (КСГ). Клініко-статистична група — група осіб, які потребують онкологічної допомоги відповідно до певних медико-технологічних (економічних) стандартів:

- КСГ Ia — пацієнти із підозрою на злоякісні новоутворення, підлягають обстеженню із залученням онколога в термін до 10 днів;
- КСГ Ib — хворі на передрак, підлягають обстеженню відповідно до онкодіагностичної технології 2-го рівня не рідше ніж 1 раз на 3 роки;
- КСГ II — первинні хворі зі злоякісними новоутвореннями, потребують спеціального (у тому числі за радикальними технологіями) лікування;
- КСГ III — хворі зі злоякісними новоутвореннями, які закінчили спеціальне лікування, у тому числі:
  - IIIa — отримали лікування в обсязі радикальної технології, без ознак злоякісних новоутворень і тривалих порушень здоров'я;
  - IIIб — отримали лікування в обсязі радикальної технології, без ознак злоякісних новоутворень, але з тривалими порушеннями здоров'я;
  - IIIв — отримали паліативне лікування без протипоказань до можливого подальшого спеціального лікування;
- КСГ IV — онкологічні хворі, яким унаслідок поширення злоякісних новоутворень, декомпенсованої супутньої патології спеціальне лікування протипоказане.

## 8.2. ОБЛІК ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ. КАНЦЕР-РЕЕСТР

Державна система реєстрації раку функціонує в Україні з 1932 р. Облік онкологічних хворих і реєстрація випадків раку здійснюються системою диспансерів. Чинна спеціалізована онкологічна служба країни є базисом для утворення національного популяційного канцер-реєстру. Національний канцер-реєстр і перехід до автоматизованої технології онкологічного обліку створено згідно з наказом МОЗ України № 10 від 22.01.1996 р.

Заповнені облікові документи («Повідомлення про вперше в житті встановлений діагноз раку» за формою № 090/о, «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого зі злоякісним новоутворенням» за формою № 027—1/о) передаються до онкологічного диспансеру за місцем реєстрації хворого, де на їх основі після від-

повідної перевірки і вилучення дублікатів заповнюється «Реєстраційна карта хворого зі злоякісним новоутворенням» за формою № 030—6/о, що містить анкетні дані, інформацію про діагноз, морфологічний тип пухлини, відомості про лікування, дані поточного обстеження і диспансерного спостереження за хворим.

Поточна інформація про хворого заноситься до зазначеної форми після отримання з онкологічних закладів форми № 027—1/о, а також після отримання будь-якої поточної інформації про хворого в разі звернення до онкологічного диспансеру, районного онколога (з амбулаторної карти), сімейного (дільничного) лікаря. (Інформація отримується шляхом звіряння бази даних районного онколога з даними сімейних (дільничних) лікарів. Районний онколог звіряє інформацію онкологічного диспансеру з інформацією онкологічного кабінету поліклініки не рідше одного разу на квартал. Додатковим джерелом інформації для внесення в базу даних є відомості з відділів РАГСу про померлих від злоякісних пухлин (на основі лікарських свідочств про смерть).

Інформація з форми № 030—6/о переноситься до комп'ютерної бази даних — канцер-реєстру. Це дає змогу отримати оперативну інформацію, формувати поточні (квартальний, піврічний, річний) звіти про стан онкологічної захворюваності населення, проведене лікування, кількість задованих випадків злоякісних пухлин, смертність (до року і загальну) тощо. Така схема забезпечує, з одного боку, надходження інформації про всі виявлені випадки захворювання в масштабі країни, з іншого — подальше поновлення і накопичення інформації та проведення диспансеризації онкологічних хворих.

Останніми роками поряд із популяційним канцер-реєстром впроваджено лікарняні канцер-реєстри, спільні щодо передачі даних із популяційним. Лікарняний канцер-реєстр розглядається як основне джерело інформації для популяційного, оскільки до 90 % хворих обстежуються і отримують лікування в онкологічних диспансерах за місцем проживання, а автоматизована передача даних дає можливість значно знизити трудомісткість ведення популяційного канцер-реєстру. Лікарняні канцер-реєстри діють в усіх обласних онкологічних диспансерах і деяких міських.

Упровадження лікарняного канцер-реєстру дало змогу:

- створити комп'ютерний архів історій хвороби для збереження інформації про всіх хворих, що лікувалися в клініці;
- здійснювати логічний контроль уведеної інформації, що запобігає можливому занесенню інформації про хворого, яка не узгоджується, створює умови для коректного накопичення й аналізу інформації;
- оперативно враховувати госпіталізацію, переведення і вибуття хворих, використовувати інформацію для вирішення будь-яких питань під час перебування хворих у стаціонарі;
- автоматично друкувати подоби форми руху хворих і ліжкового фонду, інших регуляторних зведень і таблиць;
- автоматизувати статистичну обробку для аналізу діяльності стаціонару;
- впорядкувати своєчасне оформлення історій хвороб виписаних хворих і отримувати оперативну інформацію для вирішення низки інших організаційних питань клініки;
- автоматизувати друкування виписок з історій хвороби;

- здійснювати в автоматичному режимі підготовку епікризів, статистичних карт виписаного зі стаціонару, інших документів;
- виконувати інформаційні замовлення адміністрації та лікарів клініки за допомогою пошукової системи;
- формувати електронні виписки для передачі їх у базу даних популяційного канцер-реєстру в автоматичному режимі; використовувати дані клініки для порівняння з показниками інших клінік, що мають лікаряний канцер-реєстр, і включення їх у Бюлетень канцер-реєстру України;
- налагодити можливість вивчати віддалені наслідки лікування в клініці, уточнюючи поточний статус хворих через популяційний канцер-реєстр;
- використовувати дані клініки спільно з даними інших клінік для проведення автоматизованих кооперованих клінічних досліджень.

### 8.3. ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Диспансеризацію онкологічних хворих здійснює районний онколог. Суть диспансеризації полягає в ретельному своєчасному обстеженні хворих, що завершили лікування з приводу раку, у проведенні реабілітації, симптоматичної терапії, спостереження за хворими з інкурабельними пухлинними хворобами, у коригуванні симптоматичної терапії, що проводиться сімейними (дільничними) лікарями.

Періодичність диспансерного нагляду різниться залежно від терміну з моменту завершення спеціального лікування. Так, хворі, які завершили лікування, у 1-й рік потребують обстеження не рідше одного разу на 3 міс., протягом 2-го і 3-го років повинні обстежуватися не рідше одного разу на 6 міс., надалі обстеження має проводитися не рідше одного разу на рік. Проте це загальні рекомендації. Якщо у хворого злоякісна форма пухлини, періодичність диспансерного спостереження може бути змінена в бік частішого обстеження. Так, хворі з меланою повинні обстежуватися не рідше одного разу на 3 міс. протягом як мінімум перших двох років після завершення лікування. Деякі онкологічні хвороби потребують пролонгованого лікування протягом кількох років, наприклад ад'ювантна гормонотерапія раку грудної залози. У такому разі хворих повинен оглядати онколог з такою періодичністю, яка забезпечує не лише своєчасне виявлення прогресування хвороби, а й дає можливістьчасно виявити і скоригувати побічні ефекти препаратів, що застосовуються.

Обсяг обстеження під час диспансерного спостереження залежить від локалізації пухлини, стадії хвороби, проведеного лікування. Так, хворі, лікування яких було проведене у циторедуктивному обсязі (клініко-статистична група ІІІв), потребують обстеження в індивідуальному обсязі з періодичністю, що дасть змогу своєчасно застосувати другу (третю і т. д.) лінію лікування в разі прогресування хвороби. Хворі ІV групи потребують поглибленого обстеження лише за появи в них життєво небезпечних проявів хвороби чи її ускладнень у разі необхідності застосовувати симптоматичні заходи, що значно поліпшать якість їхнього життя або сприятимуть подовженню життя прийнятною якістю. Якщо ж подовження життя супроводжуватиметься значними стражданнями хворого і його близьких, потрібні ефективне знеболення, адекватна седативна терапія, а поглиблене обстеження є нецільним. Для пацієнтів, які виликувалися від раку, необхідно застосовувати такі обстеження, що дають максимум інформації про поточний стан здоров'я і сприяють максимально своєчасному виявленню прогресування хвороби та початку лікування.

## 8.4. ПРОФІЛАКТИКА ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Профілактика в онкології — це комплексна система заходів, спрямованих на запобігання виникненню злоякісних пухлин і їх прогресуванню.

Запобігання канцерогенній дії зовнішніх і внутрішніх факторів, нормалізація харчування, здоровий спосіб життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів входять у поняття **первинної профілактики раку**. Це поняття охоплює, з одного боку, широкі оздоровчі заходи державного масштабу, спрямовані на вилучення канцерогенних факторів із життєвої сфери людини, з іншого — потребує розуміння і зусиль самої людини. Так, ретельного контролю потребує застосування в будівництві матеріалів із токсичними чи радіоактивними домішками. З боку держави необхідний контроль за шкідливими викидами в атмосферу металургійних, хімічних, інших підприємств, автомобілів тощо. Активні заняття фізичною культурою сприяють кращому функціонуванню травного тракту і своєчасному випорожненню його, що знижує ризик захворюваності на колоректальний рак. Відмова від куріння сприяє зниженню показника захворюваності на рак легень. У людини, яка кинула курити, ризик захворювання на рак легень поступово зменшується і через 14—20 років наближується до такого, як у тих, хто не курить, проте ніколи повністю його не досягає. Обмеження вживання смажених і копчених страв знижує ризик захворювання на рак шлунка. Повторне народження дітей і тривале вигодовування груддю зменшує ризик захворювання на рак грудної залози. Своєчасна вакцинація проти онкогенних штамів вірусу папіломи людини (16-й і 18-й типи) запобігає захворюванню на рак шийки матки. Побутує думка, що масова вакцинація жінок може сприяти зникненню раку шийки матки як нозологічної одиниці.

**Вторинна профілактика раку** передбачає своєчасне виявлення передпухлинних станів і захворювань, лікування їх і ретельне диспансерне спостереження за хворими. Одним із методів вторинної профілактики раку є активний скринінг раку і передракових станів. Аналіз скринінгу раку ободової і прямої кишки в США за допомогою гемокульт-тесту показав, що серед формально здорового населення позитивний тест мають від 2 до 6 % осіб. Під час ретельного їх обстеження рак ободової кишки виявляли в 5—10 %, а залозисті аденоми — у 20—40 % випадків. Своєчасна діагностика доклінічних пухлин, а краще — доброякісних пухлин гарантує успішне лікування і сприятливі віддалені наслідки. Існують різні методи скринінгу, однак усі вони повинні відповідати певним умовам: бути порівняно дешевими, доступними для широкого загалу, максимально інформативними.

**Третинною профілактикою раку** деякі онкологи називають запобігання прогресуванню (генералізації, рецидиву) пухлини, що вже виникла. Таку профілактику здійснюють шляхом застосування сучасних оптимальних лікувальних технологій і ретельного своєчасного спостереження й обстеження хворих, яким проведено спеціальне лікування злоякісних пухлин. Третинною профілактикою раку є також запобігання злоякісним пухлинам інших локалізацій і своєчасне виявлення їх у хворих, яких уже вилікували від раку.



## **СПЕЦІАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ**

### **Розділ 9**

#### **ПУХЛИНИ ШКІРИ**

##### **9.1. РАК ШКІРИ**

**Епідеміологія.** У структурі онкологічних захворювань населення України рак шкіри посідає 2-е місце (дані за 2010 р.). Помітна стійка тенденція до його зростання: у 1992 р. показник захворюваності становив 30,9 на 100 тис. населення, у 1999 р. — 35,5, у 2004 р. — 40,7, у 2008 р. — 40,6, у 2012 р. — 44,5.

Щороку в Україні виявляють майже 20 тис. нових випадків раку шкіри, а показник смертності становить усього 1,2 на 100 тис., тобто 98,8 % хворих на рак шкіри виліковуються і це, без сумніву, є значним досягненням онкології.

Показник захворюваності на рак шкіри дещо вищий у жіночого населення (43,2 на 100 тис.), порівняно з чоловічим (36,2). У жінок рак шкіри — на 2-му місці після раку грудної залози. Спостерігається значне підвищення показника захворюваності в осіб віком понад 55 років: від 50,4 випадків до 173,9 на 100 тис. в осіб віком 75—79 років. А у віковій групі понад 80 років рак шкіри домінує (210,9) серед усіх злоякісних захворювань у жінок.

У чоловіків рак шкіри також займає 2-е місце, поступаючись лише раку легень. Спостерігається аналогічна картина підвищення показника захворюваності з віком: у 55-річному віці — 56,5 на 100 тис., у 75—79 років — 230,4, а у 80 років — 342,4.

Найвищі показники захворюваності на рак шкіри реєструють у центральних і південних областях України: Кіровоградській — 52,6 на 100 тис., Запорізькій — 59,2, Миколаївській — 50,9, Одеській — 53,7, АР Крим — 60,0. Найнижчі показники захворюваності — у західних областях: Рівненській — 24,6, Волинській — 27,8, Чернівецькій — 21,2, Закарпатській — 22,4.

У США рак шкіри щороку діагностують у понад 2 млн осіб. Прогнозують, що протягом життя в одного з п'яти американців виникне карцинома шкіри. Понад 13 млн мешканців США мали в анамнезі рак шкіри. Щороку виявляють майже 700 тис. випадків плоскоклітинного раку, який стає причиною смерті 2,5 тис. осіб. Ураховуючи незначний показник смертності (менше 1 %), базальноклітинний і плоскоклітинний рак навіть не включають для розрахунку загальних показників онкологічної захворюваності і смертності в США. Вважають, що приблизно 90 % немеланомного раку шкіри асоціюється з тривалою експозицією сонячного ультрафіолетового опромінення.

**Етіологія, патогенез і фактори ризику****Фізичні фактори:**

- інсоляція вважається основним канцерогенним фактором. У 90 % випадків рак шкіри виникає у тих ділянках тіла, які зазнають постійного або інтенсивного впливу сонячного опромінення. До гострих ефектів дії ультрафіолетового випромінювання  $\beta$ -спектра (280—315 нм) належать пошкодження молекули ДНК клітин, активація гена—супресора пухлинного росту p53, зупинка клітинного циклу, індукція апоптозу, розвиток еритеми, запальної реакції та імуносупресії. У процесі фотоканцерогенезу відбувається накопичення пошкоджень ДНК, мутації гена p53, втрата експресії FasL, порушення апоптозу ініційованих кератиноцитів, клональне їх поширення з утворенням ділянок передракової дисплазії епідермісу і кератозів. Саме пошкодження ДНК у кератиноцитах, яке не піддається репарації і фіксується у геномі дочірніх клітин у вигляді мутацій та інших генетичних порушень, розглядають як центральний фактор, що призводить до злоякісної трансформації клітин;

- іонізуюче і рентгенівське випромінювання є причиною розвитку раку шкіри у віддалений період після опромінення (через 20 років і більше). Причому базально-клітинний рак виникає у 75 % випадків, а плоскоклітинний — у 25 %. Рентген-асоційований рак шкіри (наприклад професійний рак шкіри рук у рентгенологів) характеризується торпідним перебігом і агресивністю;

- вугілля, вугільна смола, гудрон, асфальт — це виробничі канцерогенні фактори;

- миш'як: тривала виробнича експозиція з миш'яковистими сполуками спричинює розвиток хвороби Боуена, мультифокального базально-клітинного і плоскоклітинного раку, а також асоціюється з карциномою кишок. Тверді, жовтого кольору гіперкератозні нашарування в ділянці підшав і долонь є ознакою хронічного контакту з миш'яком.

**Хронічні неспецифічні і специфічні процеси з явищами патологічної регенерації:**

- хронічні запальні процеси: трофічні виразки, остеомієлітні нориці, тріщини і виразки післяопікових рубців;

- специфічні процеси: дискоїдний червоний вовчак, туберкульоз шкіри, сифіліс, бульозний епідермоліз.

**Факультативні форми передраку:**

- гіперкератози: старечий кератоз, фотохімічні або сонячні кератози у 20—25 % випадків трансформуються в рак; шкірний ріг має 10—12 % ризику переродження в карциному;

- доброякісні новоутворення: папіломи, фіброми, кератоакантоми, фібропапіломи, аденоми сальних і потових залоз, бородавки, гемангіоми.

**Облігатні форми передраку:**

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

**Спадкові фактори:**

- пігментна ксеродерма (аутосомно-рецесивне захворювання). Діти з цією хворобою мають високий ризик розвитку базально- і плоскоклітинного раку шкіри, меланоми;

- базально-клітинний невусний синдром передається за аутосомно-домінантним типом і характеризується множинними ураженнями шкіри обличчя і тулуба вже в юнацькому віці.

*Інші фактори:*

- вік понад 50 років;
- білий колір шкіри разом зі світлим або рудим волоссям, блакитними очима;
- фототип (I і II) білої шкіри зі схильністю до швидкої засмаги;
- імуносупресія, наприклад після трансплантації нирок, спричинює розвиток раку шкіри і лімфоми. Ризик розвитку раку шкіри через 10 років після трансплантації становить 14 %, а через 20 років — 40 %;
- папіломавіруси людини (HPV): HPV типу 5 і 8 спричинюють бородавчасту епідермодисплазію, на ґрунті якої під впливом сонячного опромінення може виникнути плоскоклітинний рак. Карцинома шкіри зовнішніх статевих органів і перианальної ділянки зазвичай асоціюється з HPV типу 16 і 18;
- активація онкогенів Ki-ras, N-ras, Ha-ras, c-myc; інактивація антионкогенів (p53).

**Скринінг.** Спеціально розробленої програми скринінгу в Україні немає. Однак кожен медичний працівник (лікар, фельдшер, медична сестра), здійснюючи елементарний огляд шкіри пацієнта, може запідозрити злоякісне переродження і цим сприяти своєчасній діагностиці. Найпростішим діагностичним методом є ретельне самообстеження всієї поверхні шкіри (перед дзеркалом), яке рекомендують проводити один раз на місяць. У разі виявлення навіть незначного ураження шкіри не можна вдаватися до самолікування, а слід звернутися до спеціалістів: дерматолога, онколога.

**Клінічна картина.** Залежно від морфологічної структури рак шкіри поділяють на базально-клітинний (БКР) і плоскоклітинний (ПКР). Базально-клітинну карциному діагностують утричі частіше, ніж плоскоклітинну.

**Клінічні варіанти базально-клітинного раку шкіри:**

1) *поверхневий тип* БКР виникає на шкірі голови і тулуба, часто у вигляді численних вогнищ (первинно-множинна карцинома) сухих коричневих кірочок, лусочок, під якими лежать поверхневі ураження, що нагадують ерозії, які тривалий час не гояться. Такий тип базаліоми в більшості випадків поширюється горизонтально;

2) *склеродермоподібна (склерозивна, морфеоподібна) базаліома* уражає переважно шкіру обличчя, дуже нагадує рубцеву тканину кольору слонової кістки, має чітко обмежені краї, плоска, щільна, дещо виступає над шкірою. Гістологічно — вогнища злоякісних клітин містяться в склеродермоподібній фіброзній тканині. Цей тип БКР досить агресивний і найчастіше рецидивує;

3) *вузлова (нодулярна) форма* виникає переважно на обличчі у вигляді воскоподібної папули з дрібними вкрапленнями або судинною сіткою, які просвічуються через матову поверхню пухлини. Новоутворення зазвичай світлого чи світло-рожевого кольору. Для базаліоми характерне кратероподібне заглиблення в центрі, яке часто вкрите кіркою. Пухлина поширюється як поверхнево, так і в глибину шкіри. З часом у ділянці заглиблення з'являється виразка, яку валикоподібно охоплюють краї пухлини. Таким чином утворюється виразково-вузлова форма БКР. Прогресуюча базаліома інфільтрує м'які прилеглі тканини, проростає в хрящ, руйнує кістку, спричинює ерозивні кровотечі. Цей місцево-деструктивний тип базаліоми (*rodent ulcer*) майже не піддається лікуванню, часто рецидивує. Проте описані зміни відбуваються протягом досить тривалого проміжку часу

(інколи кілька років), тому вчасна діагностика і лікування можуть припинити перебіг злоякісного процесу. Клінічні варіанти нодулярної форми БКР: мікронодулярний, макронодулярний, кістозний, педжетоїдна епітеліома Літтла;

4) *пігментна базаліома* буває як поверхневою, так і нодулярною (диференціальна діагностика з меланомою).

**Плоскоклітинний рак** шкіри клінічно проявляється у вигляді екзофітної (вузловий, бородавчастий, грибоподібний, папіломатозний), поверхневої і виразково-інфільтративної форми росту. Цей тип раку порівняно з БКР характеризується глибокою інфільтрацією шкіри, мікроскопічним площинним поширенням між шарами шкіри, гіпертрофічним звирозкуванням, ураженням регіонарних лімфатичних вузлів і віддаленим метастазуванням (у 2—5 % випадків).

Клінічно вузловий різновид ПКР являє собою пухлиноподібні бородавчасті розростання на шкірі розміром від 1 до 3—5 см, червоно-рожевого кольору, вкриті кірками, зроговілими масами, з-під яких виходять незначні виділення. Поверхня пухлини інколи кровоточить. Папіломатозний різновид ПКР характеризується коричнево-червоними грибоподібними утвореннями на широкій основі. За деякий час пухлина викривається виразками, інфільтрує прилеглі тканини.

Поверхневий ПКР проникає в глибину шкіри до початку ретикулярного шару, а інфільтративний рак захоплює всю товщину шкіри і прилеглу жирову клітковину. Поверхнева форма раку характеризується неглибокою виразкою неправильної форми з нечіткими краями, вкритою коричневою кіркою. Виразково-інфільтративна форма — ракова виразка з підритими щільними валикоподібними краями, глибокою інфільтрацією шкіри і фіксацією підшкірної жирової клітковини; дно виразки сальне, жовтувато-червоного кольору з жовто-сірим нальотом.

На шкірі голови ПКР виникає в 75 % випадків, на руках — у 15 %, 10 % — на інших ділянках (тулуб, нижні кінцівки, промежина; екстрамамарний рак Педжета з ураженням вульви, калитки, періанальної ділянки).

**Діагностика.** Діагностичний алгоритм включає огляд, анамнез захворювання, пальпацію пухлини (визначають ступінь інфільтрації прилеглих тканин), регіонарних лімфатичних вузлів, біопсію пухлини, інші методи дослідження (рентгенографія, УЗД).

### Алгоритм діагностики раку шкіри

1. Первинна діагностика з визначенням клінічної форми, морфологічної структури і ступеня диференціювання пухлини:

- візуальний огляд первинної пухлини і всієї поверхні шкіри;
- пальпаторне дослідження первинної пухлини;
- дерматоскопія невеликих поверхневих новоутворень;
- УЗД первинної пухлини для визначення її товщини і глибини інвазії;
- УЗД регіонарних лімфатичних вузлів;
- зіскрібок скальпелем з ерозивно-виразкової поверхні пухлини і приготування мазків для цитологічного дослідження;
- взяття мазків-відбитків з виразково-ерозивної поверхні пухлини;
- аспіраційна пункційна біопсія екзофітної пухлини (цитологічне дослідження);
- ексцизійна або інцизійна біопсія пухлини під місцевою анестезією (для гістологічного дослідження);

- аспіраційна пункційна біопсія лімфатичних вузлів у разі підозри на метастази (цитологічне дослідження).

II. Уточнювальна діагностика, спрямована на встановлення ступеня поширеності пухлини (стадіювання за системою TNM), оцінювання загального стану хворого, визначення показань і протипоказань до лікування та вибір тактики лікування:

- рентгенографія органів грудної порожнини;
- рентгенографія кісток у ділянках глибокої інфільтрації тканин карциномою;
- УЗД органів черевної порожнини (печінки, заочеревинних лімфатичних вузлів);
- у разі локалізації карциноми в ділянці промежини — обстеження прямої кишки і шийки матки.

Диференціальну діагностику раку шкіри проводять з такими захворюваннями, як туберкульоз шкіри, актиномікоз, сифіліс, сонячний кератоз, кератоакантоми, псевдокарциноматозна гіперплазія епідермісу, хвороба Боуена, еритроплакія Кей-ра, хвороба Педжета, шкірний ріг, рак потових залоз, червоний системний вовчак, меланома, злоякісні пухлини шкіри неепітеліального походження.

### Класифікація раку шкіри (окрім повіки) за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу, що дає можливість поділяти пухлини на морфологічні підвиди.

#### T — первинна пухлина

|                |                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| T <sub>x</sub> | Первинна пухлина не може бути виявленою                           |
| T <sub>0</sub> | Немає ознак первинної пухлини                                     |
| T <sub>a</sub> | Меланома <i>in situ</i>                                           |
| T <sub>1</sub> |                                                                   |
| T <sub>2</sub> |                                                                   |
| T <sub>3</sub> |                                                                   |
| T <sub>4</sub> | Пухлина проростає в екстрадермальні тканини (хрящ, м'язи, кістку) |

#### N — регіонарні лімфатичні вузли

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| N <sub>x</sub> | Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути визначеними |
| N <sub>0</sub> | Немає метастатичного ураження лімфатичних вузлів       |
| N <sub>1</sub> | Наявні метастази в лімфатичні вузли                    |

#### M — віддалені метастази

|                |                                                |
|----------------|------------------------------------------------|
| M <sub>x</sub> | Віддалені метастази не можуть бути визначеними |
| M <sub>0</sub> | Немає віддалених метастазів                    |
| M <sub>1</sub> | Наявні віддалені метастази                     |

## Групування за стадіями

|            |                |                |                |
|------------|----------------|----------------|----------------|
| Стадія 0   | T <sub>0</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія I   | T <sub>1</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>3</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>4</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | Будь-яка T     | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV  | Будь-яка T     | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

Анатомічну класифікацію стадій раку шкіри показано на мал. 1.

**Лікування. Хірургічні методи. Вирізання пухлини:**

- для БКР I стадії (до 2 см) вважають адекватним вирізання в межах 0,5 см візуально нормальних тканин (95 % ефективності). Для пухлин понад 2 см вирізання здійснюють у межах 0,5—1 см. При рецидиві і склеродермоподібній формі БКР слід відступити від краю пухлини на 1—2 см;
- для ПКР до 1 см рекомендується вирізання нормальних тканин у межах 1 см (90—100 % лікувальний ефект); пухлина розміром понад 1 см вимагає ширших країв вирізання: 1,5—2—3 см (70—90 % ефективності).

Електроексцизію, або вирізання електроножем, пухлин діаметром до 3 см здійснюють під місцевим знеболенням, дотримуючись правил абластики й антибластики. Вирізання пухлин більшого діаметра доцільно виконувати під загальним знеболенням. Залежно від величини операційного дефекту застосовують різні методи пластики: звичайне зіставлення країв рани з накладанням швів, пластику місцевими тканинами шляхом переміщення шкірно-жирових клаптів, аутодермопластику, відкрите ведення рани з утворенням грануляційної тканини і відстроченою аутодермопластикою або самостійною епітелізацією рани.

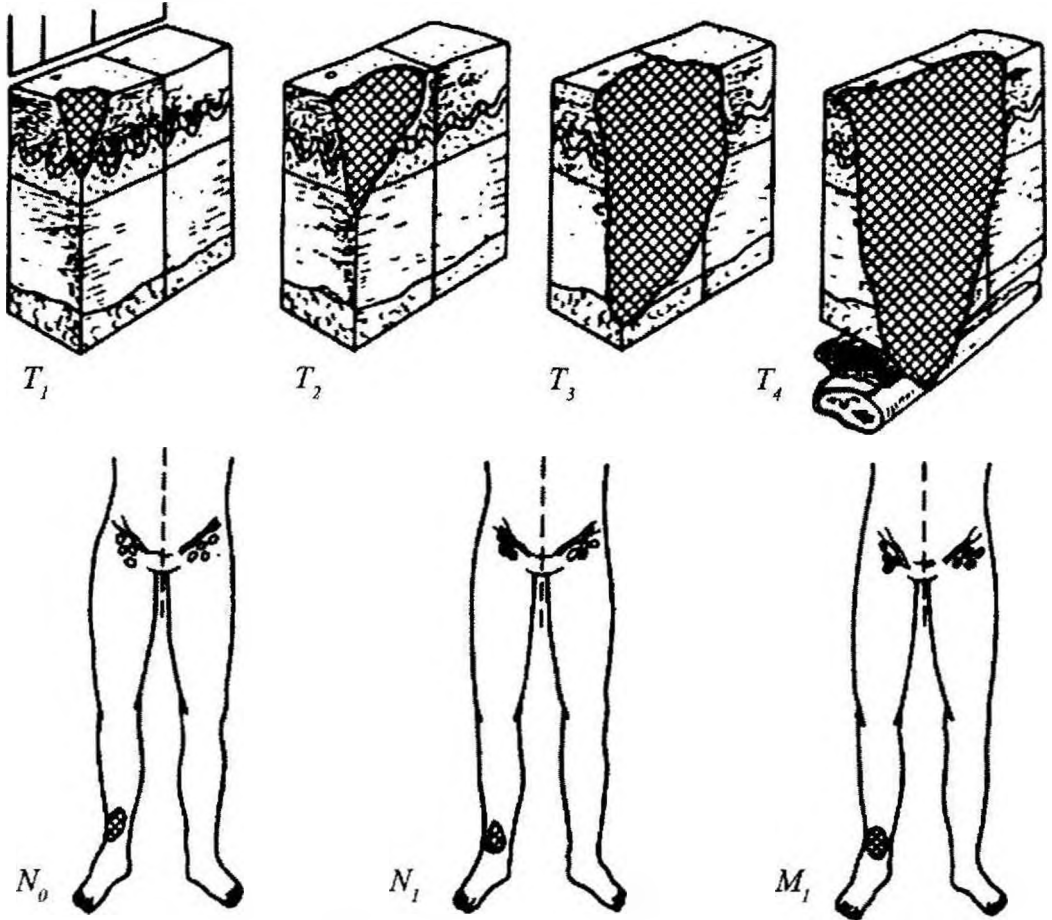
У західних клініках для вирізання злоякісних пухлин шкіри застосовують так звану мікроскопічну хірургічну техніку за методом Mohs з одномоментною аутодермопластикою операційної рани. Це спосіб пошарового вирізання пухлини з одночасним гістологічним контролем (на кріостатних зрізах) горизонтальної інфільтрації злоякісними клітинами візуально незміненої шкіри. Таким чином, можлива ще субопераційна корекція країв і глибини вирізання пухлини. Якщо БКР розміром до 20 мм вирізати в межах 3 мм, то в тканинах країв утвореної рани у 85 % випадках клітин карциноми не знаходять; вирізання в межах 4—5 мм до 95 % збільшує відсутність ракових клітин на периферії.

Хірургічні методи вирізання пухлини є найефективнішими в разі вузлового росту карциноми шкіри.

**Деструкція пухлини:**

- електрокоагуляцію здійснюють у разі поверхневих карцином невеликих розмірів;
- кріодеструкція: три сеанси заморожування на всю товщину шкіри із самостійним розморожуванням ефективні при карциномах I стадії (100 %). Холодова деструкція клітин пухлини настає після їх охолодження (за допомогою рідкого

0 2 5 10 см



Мал. 1. Анатомічна класифікація стадій раку шкіри

азоту) до  $-40^{\circ}\text{C}$  і нижче. Кріодеструкцію не застосовують при склеродермоподібній формі БКР;

- лазерна хірургія: під дією високоенергетичного лазерного випромінювання настає миттєве «випаровування» (вапоризація) пухлини.

**Операції при метастазах** у регіонарні лімфатичні вузли ( $N_1$ ) і при віддалених метастазах ( $M_1$ ):

- піднижньощелепна фасціальна-футлярна лімфаденектомія — у разі локалізації карциноми на шкірі обличчя;
- пахвова лімфаденектомія (карцинома верхньої кінцівки і грудної клітки);
- пахвинно-стегнова лімфаденектомія — у разі локалізації пухлини на нижній кінцівці;
- юкстарегіонарна лімфаденектомія;
- атипова резекція легені, печінки, спленектомія.

**Променеві методи лікування:**

- близькофокусну рентгенотерапію (60—80 Гр) застосовують переважно при поверхневих та інфільтративній карциномі стадії  $T_1$ — $T_2$  (лікувальний ефект становить приблизно 90 %);
- гамма-терапію (40—60 Гр) призначають як самостійний метод, так і в комбінації з хірургічним при карциномі стадій  $T_2$ — $T_3$ — $T_4$ . У сучасних умовах для променевої терапії використовують лінійний прискорювач електронів;
- фотодинамічна лазерна терапія (PDT) є методом вибору при множинному канцероматозному ураженні шкіри голови і тулуба.

**Комбіновані методи лікування:**

- доопераційна гамма-терапія (35—40 Гр) плюс операція — широке вирізання пухлини з пластикою операційної рани (при пухлинах  $T_2$ — $T_3$ );
- кріоелектровидалення рецидивної пухлини з пластикою;
- хіміопроменева терапія у разі метастатичного ураження ( $M_1$ ).

**Місцева терапія:**

- крем Imiquimod 5 % для лікування поверхневих базаліом;
- проспидинова мазь або 5-фторурациловий крем часом застосовують для лікування поверхневих базаліом і плоскоклітинного раку *in situ*, змащуючи уражену ділянку двічі на день протягом 4—6 тиж.;
- внутрішньопухлинне введення рекомбінантного інтерферону (INF- $\alpha_2$ ): тричі на тиждень протягом 3 тиж. (у пробних клінічних дослідженнях отримано позитивні наслідки, однак метод ще не рекомендується для щоденної клінічної практики).

**Хіміотерапію** в системному режимі проводять у разі метастатичного ураження ( $M_1$ ). При цьому комбінують цисплатин з 5-фторурацилом або доксорубіцином. Крім цієї схеми використовують також метотрексат, блеоміцин, циклофосфан тощо.

**Диспансерне спостереження.** У перший рік після лікування пацієнтів повинен оглядати онколог шокварталу, двічі на рік протягом чотирьох років, потім — один раз на рік.

Під час клінічного обстеження звертають увагу на стан післяопераційного чи післяпроменевого рубця (колір, ущільнення, ерозії), пальпують регіонарні лімфатичні колектори, оглядають інші ділянки шкіри.

Щорічно призначають рентгенографію органів грудної порожнини, а в пацієнтів з високим ризиком появи метастазів у легені — двічі на рік.

Підвищений ризик виникнення рецидивів відзначається в тому разі, якщо глибина інвазії пухлини перевищує 4 мм. Якщо ж ПКР інфільтрував тканини на глибину більше ніж 8 мм, то існує високий ризик метастазування у лімфатичні вузли. Більшість рецидивів і метастазів виникають у перші 3 роки після лікування. Тим часом нові вогнища раку шкіри з'являються у 20—40 % пацієнтів.

Поява рецидиву після проведення променевої терапії вимагає хірургічних методів лікування. Рецидиви у ділянці післяопераційного рубця лікуються хірургічним або комбінованим методом.

**Прогноз і профілактика.** Загалом 5—10-річна виживаність при БКР становить 99 %, при ПКР — 94—99 %. Якщо виникають рецидиви, то для БКР цей показ-



ник знижується до 96 %, а в разі ПКР, коли крім рецидиву розвиваються ще й метастази, — у межах 70—85 %.

Несприятливі прогностичні фактори: величина пухлини понад 3 см, інвазія глибше ніж на 4 мм, тривалість анамнезу хвороби більше одного року, низька диференціація (G3—G4), ріст пухлини або поява рецидиву в ділянці рубців, периневральна інвазія, ураження шкіри вušних раковин. Імовірність рецидиву в межах 5-річного інтервалу для пухлини розміром 1,5 см становить 12 %, а для пухлини понад 3 см — 23 %.

Терапія ретиноїдами може запобігти розвитку нових вогнищ БКР або відстрожити його. Її рекомендують особам із базальноклітинним невусним синдромом. Вживання вітамінів С і Е, антиоксидантних препаратів необхідне особам старшого віку. Своєчасне лікування передракових станів шкіри та обмеження інсоляції — це найдієвіша профілактика раку шкіри.

## 9.2. МЕЛАНОМА ШКІРИ

Меланома — злоякісна пігментна пухлина яка виникає з меланоцитів, — клітин нейроекстремального походження, що розміщені переважно у базальному шарі епідермісу і продукують меланіновий пігмент. Пігмент епідермісу надає шкірі характерного відтінку і захищає меланоцити від канцерогенного впливу ультрафіолетового випромінювання. У цьому причина значно вищого показника захворюваності на меланому представників європейської раси (у 10—17 разів) порівняно з негроїдною.

**Епідеміологія.** Меланомі властивий найвищий метастатичний потенціал порівняно з іншими злоякісними пухлинами. На неї припадає приблизно 10 % усіх злоякісних новоутворень шкіри й одночасно 90 % усіх смертельних випадків від них.

Показник захворюваності на меланому шкіри в Україні має стійку тенденцію до підвищення. У 1999 р. він становив 4,2 випадку на 100 тис. населення, у 2004 р. — 5,3, у 2012 р. — 6,8. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (1,5:1). Щороку діагностують близько 3000 нових випадків меланоми і щороку вона стає причиною смерті понад 1100 пацієнтів (показник смертності — 2,4 на 100 тис.). Відносний показник 5-річної виживаності становить 49,7 %, а летальність до року від моменту встановлення діагнозу — 16,1 % (2008 р.).

У Західній Європі показник захворюваності становить 10—14, у США — 15—25 на 100 тис. Найвищий у світі показник захворюваності в Австралії: 50—60 на 100 тис. світлошкірого населення.

У 2010 р. в США було діагностовано 115 тис. нових випадків меланоми, серед них 68 тис. інвазивних ( $T_1$ — $T_4$ ) і 47 тис. неінвазивних форм (*in situ*, стадія 0); 8,7 тис. хворих померли від цієї патології. Показник захворюваності у США щороку підвищується на 4 % починаючи із 70-х років ХХ ст. Загальна п'ятирічна виживаність хворих збільшилася з 49 % у 1950—1954 рр. до 92 % у 1996—2003 рр. Це пояснюється тим, що нині 84 % випадків меланом діагностують у стадії локального захворювання.

За останні десятиріччя ризик розвитку меланоми протягом життя людини значно зріс. Так, якщо у 50-х роках ХХ ст. лише в одного з 600 мешканців США виникала меланома протягом життя, то у 1980 р. це співвідношення становило 1:250, у 1987 р. — 1:135, у 2000 р. — 1:90, а тепер 1:55.

Наведені вище статистичні дані свідчать, що своєчасна діагностика і лікування хворих на меланому шкіри в Україні становить серйозну проблему.

**Етіологія і фактори ризику.** Виділяють екзогенні та ендогенні фактори ризику розвитку меланому.

**Екзогенні фактори:**

1) *ультрафіолетовий спектр сонячного випромінювання* (UVB 280—320 нм, UVA 320—400 нм). UVB-промені абсорбуються клітинами епідермісу, а UVA-промені проникають у базальний шар і глибше. Мішенню канцерогенної дії ультрафіолетових променів є меланоцити базального шару епідермісу або стовбурові клітини меланому. Найімовірніший механізм дії — пошкодження структури ДНК меланоцитів після абсорбції фотонів із наступними мутаціями й іншими генетичними порушеннями, що й призводить до злоякісної трансформації клітин;

— *сонячна експозиція:*

а) сонячні опіки у віці до 20 років є фактором ризику виникнення меланоми через 20—30 років;

б) постійна робота на відкритому повітрі;

в) міграція в більш сонячну кліматичну зону;

2) *механічні травми* пігментних утворень;

3) *хімічні чинники* на підприємствах нафтохімічної промисловості і під час виробництва гуми, пластмас, пестицидів тощо;

4) *самолікування:* місцеве застосування соку чистотілу, часнику, перев'язування ниткою ніжки (основи) пігментного утворення.

**Ендогенні фактори:**

1) *генетичні фактори:*

а) родинний анамнез у 5—10 % пацієнтів;

б) сімейний меланомний синдром проявляється множинними ураженнями в молодому віці (8—12 % усіх випадків меланоми; ген p16);

в) генетичні аномалії в хромосомах 1, 6, 7, 9, 10, 11;

2) *меланома в анамнезі;*

3) *невуси* (факультативні форми передраку):

а) сімейний диспластичний невусний синдром проявляється множинними невусами на тілі, при цьому ймовірність розвитку меланоми протягом життя становить 10 %;

б) межовий (епідермо-дермальний) невус;

в) змішаний невус;

г) внутрішньодермальний невус;

г) вроджені гігантські невуси (злоякісне переродження у 10—42 % випадків);

д) голубий невус;

е) *Spiritz-невус* (ювенільний меланоподібний невус).

Вважають, що 70 % випадків меланом розвиваються із вроджених невусів і лише 30 % — з набутих протягом життя людини;

4) *облігатні форми передраку:*

а) пігментна ксеродерма — аутосомно-рецесивне захворювання, особливостями якого є генетична неспроможність ДНК відновлювати свою структуру після пошкодження ультрафіолетовими променями. У цих пацієнтів дуже високий ризик розвитку меланоми, базаліоми, плоскоклітинної карциноми і саркоми (більшість із них помирають у віці до 25 років);

б) меланоз Дюбрейля (меланотична веснянка *Hutchinson, lentigo maligna*);

5) *білий колір шкіри* (фототип I—II), світле або руде волосся, блакитні очі, альбінізм;

б) *вік* понад 40 років;

7) *гормональні зміни*: статеве дозрівання, гормональні контрацептиви, вагітність, клімактеричний період.

**Скринінг.** Меланома шкіри є унікальною онкопатологією, доступною для масового візуального скринінгу. І тому дуже прикро, що в Україні у кожного 5-го пацієнта меланому виявляють уже в IV стадії.

**Етапи скринінгу:** 1) самообстеження: здійснюють огляд усієї шкіри один раз на місяць, звертають увагу на відмінності, що сталися з пігментними утворами порівняно з попереднім обстеженням. Якщо пігментний утвір збільшився (понад 6 мм у діаметрі) або змінився його колір, або з'явився новий утвір — необхідний огляд лікаря (онколога, дерматолога);

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

**Клінічна картина.** Меланома може виникнути в будь-якій ділянці, де є меланопигменти, але у понад 90 % випадків локалізується в шкірі. Інші можливі ділянки розвитку меланоми — очі, респіраторний тракт, мозкові оболонки, травний тракт (у тому числі пряма кишка), сечівник, піхва. У 4—10 % пацієнтів визначити первинне вогнище меланоми не вдається, а в 4—5 % випадків діагностують множинні синхронні або метакронні (у межах одного року) ураження. Жінки хворіють дещо частіше, ніж чоловіки (1,4:1). У жінок меланома локалізується переважно на шкірі нижніх кінцівок, у чоловіків — на тулубі.

За характером росту клінічно виділяють такі типи меланоми:

- *поверхнева меланома* з горизонтальним характером росту (70 % усіх випадків меланоми шкіри). Розвивається з уже наявних диспластичних невусів, росте повільно (від кількох місяців до кількох років) подібно до плоского пігментного утворення з нерівними краями. Пігментація може бути різноманітною: окремі ділянки коричневого кольору з чорними, фіолетовими і темно-синіми вкрапленнями. Гістологічно така меланома поширюється лише в епідермісі, тому в неї відносно сприятливий прогноз, якщо своєчасно здійснити лікування. Але в тому разі коли не звертають увагу на зміни пігментного утворення або коли його травмують (наприклад під час гоління), меланома з фази горизонтального росту переходить у фазу вертикального (з'являється вузол) з інфільтрацією глибоких шарів шкіри і схильністю до метастатичного поширення;

- *вузлова (нодулярна) меланома* (15—20 %) — біологічно найбільш агресивна пухлина, характеризується швидким ростом (кілька місяців) та інфільтрацією дерми. Клінічно — екзофітна пухлина темного кольору (різні відтінки чорного в поєднанні з темно-синім або фіолетовим забарвленням), відносно правильної форми, діаметром 0,5—1,5 см, розвивається переважно на чистих ділянках шкіри без невусного компонента. Якщо таку пухлину не видалити, то надалі вона, інфільтруючи прилеглі тканини, швидко збільшується (3—5 см і більше), стає горбистою, з ерозивною поверхнею, кровоточить, з часом розпадається, з'являються метастатичні вузли. Прогноз несприятливий;

- **лентиго-меланома** (4—10 %) найчастіше виникає в осіб віком понад 60 років унаслідок переродження тривало існуючих (5—10 років) пігментних плям шкіри обличчя і шиї (меланоз Дюбрейля). Клінічно — це велика (> 3 см) пігментна (кольору засмаги) плоска пляма з неправильними краями й повільним горизонтальним характером росту. Вертикальна фаза росту спостерігається дуже рідко (5 %). Прогноз сприятливий;

- **акральна лентиго-меланома** (2—8 % меланоми серед осіб європеоїдної раси і 35—60 % — монголоїдів і африканців) характеризується розвитком на шкірі долонь, підопів, під нігтями, на слизових оболонках (кон'юнктиви, ротової порожнини, відхідника, піхви) переважно в осіб негроїдної і монголоїдної раси. Піднігтьова меланома в 75 % випадків з'являється на великому пальці стопи або кисті і спочатку зазвичай не розпізнається. Найтипівішими помилковими діагнозами є: грибок ураження нігтів, врослий ніготь, травма. Піднігтьова меланома починає свій ріст переважно в ділянці нігтьового ложа і розвиток її до певного часу є прихованим. У більшості випадків єдиним симптомом росту пухлини є темна лінія на пластинці нігтя;

- **безпігментна меланома** — найнебезпечніша щодо хірургічних помилок пухлина. Незначна кількість усіх типів меланоми можуть бути амеланотичними (наприклад нодулярна меланома в 5 % випадків).

**Діагностика.** Виділяють такі послідовні етапи біологічної прогресії меланоми: меланоцит → невус → диспластичний невус → меланома *in situ* → поверхнева меланома → вузлова меланома → метастатична меланома. Успішне лікування можливе лише в разі виявлення меланоми на ранніх стадіях її біологічного розвитку, а саме в разі трансформації диспластичного невуса в меланому *in situ* і при поверхневій меланомі.

Оскільки в початковій стадії росту меланома подібна до пігментної плями або невуса, то простий тест «ABCDE» допомагає запідозрити злоякісний ріст як під час самостійного огляду, так і під час обстеження лікарем. «А» — асиметрія (асиметрична конфігурація), «В» — неправильні краї (*border irregularity*), «С» — зміна кольору (*color variation*): поява вогнищ гіпер- або депігментації, коричневих або синьо-блакитних краплень, «D» — збільшення розмірів (діаметра) пігментного новоутворення (> 6 мм), «Е» — еволюція будь-якого (А, В, С, D) симптому в динаміці спостереження. Наявність одного із симптомів може свідчити як про диспластичну трансформацію невуса, так і про розвиток меланоми. Чутливість клінічної діагностики становить 70 %.

Клінічне обстеження продовжують шляхом пальпації регіонарних лімфатичних вузлів і лімфатичних колекторів за межами регіонарних, шкіри і підшкірної жирової клітковини в ділянці між пухлиною і регіонарними лімфатичними вузлами.

У інвазивної меланоми ерозивно-виразкова поверхня, яка часто кровоточить. У такому разі діагноз верифікують шляхом цитологічного дослідження мазків-відбитків із поверхні пухлини. Якщо ж ерозія вкрита детритом або кіркою, скальпелем знімають некротичні маси, а з виразкової поверхні акуратно беруть матеріал на предметне скло для мікроскопічного дослідження.

При вузловій меланомі матеріал для цитологічного дослідження отримують шляхом тонкоголкової пункційної аспіраційної біопсії пухлини. Лікування (променеве або хіміотерапію) бажано розпочинати одразу ж після верифікації діагнозу. На сьогодні доведено, що тонкогolkова пункційна біопсія первинної меланоми не погіршує прогнозу захворювання. Проте верифікація діагнозу значно змінює тактику лікування.

Пункційну аспіраційну біопсію збільшених лімфатичних вузлів виконують за відсутності первинного вогнища, наприклад після хірургічного видалення або саморегресії первинної меланоми.

**Інструментальні методи діагностики. Дерматоскопія.** Епілюмінесцентна дерматоскопія — один із методів своєчасної діагностики поверхневої меланоми. Пігментне утворення досліджують за допомогою ручного епілюмінесцентного дерматоскопа (EpiScore; DermLite) при 10-разовому збільшенні або комп'ютеризованого дерматоскопічного комплексу (MoleMax; FotoFinder) з визначенням ABCD-параметрів, фіксацією зображення новоутворення в базі даних комп'ютера. Чутливість дерматоскопічної діагностики становить 89 %, а специфічність — 79 %.

**Ультразвукова діагностика** — комплекс досліджень, який включає вимірювання *in vivo* товщини і об'єму пігментного новоутворення, глибини інфільтрації пухлиною дерми і підшкірної жирової клітковини, оцінювання стану лімфатичних судин (проток) навколопухлинної зони, сканування м'яких тканин уздовж лімфовідтоку до регіонарного колектора для виявлення підшкірних *in transit* метастазів, сонографія з доплерографією лімфатичних вузлів регіонарного і юкстарегіонарного колекторів.

**Лімфосцинтиграфія.** Радіоізотопна візуалізація шляхів лімфовідтоку від меланоми вважається стандартною діагностичною процедурою. При цьому в ділянку біля пухлини внутрішньошкірно вводять наноколоїд технецію-99<sup>m</sup> (доза 60 МБк), через кілька годин проводять сцинтиграфію всього тіла на гамма-камері і таким чином візуалізують місцезостанування так званого сторожового лімфатичного вузла — першого вузла, що фільтрує аферентну лімфу від пухлини. Морфологічне дослідження «сторожового» лімфатичного вузла після його селективної біопсії є об'єктивним критерієм наявності або відсутності злоякісного росту в регіонарному лімфатичному колекторі.

**Інші методи візуалізації:**

- рентгенографія або КТ органів грудної порожнини;
- КТ або УЗД органів черевної порожнини і позаочеревинних лімфатичних вузлів;
- конфокальна скануюча лазерна мікроскопія (VivaScope) — сучасна методика прижиттєвої (*in vivo*) морфологічної візуалізації новоутворень шкіри;
- ПЕТ для візуалізації метастатичного ураження в будь-якій ділянці тіла.

**Лабораторні тести.** У крові визначають специфічні для меланоми пухлинні маркери — білок S-100 і лактатдегідрогеназу (ЛДГ).

**Патогістологічно** вирізняють такі типи меланоми: епітеліоподібну, невусоподібну, веретенноклітинну і змішану. Найагресивнішою вважають невусоподібну меланому.

Під час гістологічного дослідження мікропрепаратів визначають товщину меланоми за Бреслоу (у міліметрах), рівень інвазії в дерму за Кларком, наявність дефекту епідермісу (виразки), кількість мітозів в 1 мм<sup>2</sup> тканини пухлини, інфільтрацію її лімфоцитами, інвазію у лімфатичні і венозні судини.

Під час проведення диференціальної діагностики у складних випадках визначають у пухлині імуногістохімічні маркери: Melan-A, S-100, HMB-45, MIB-1.

**Молекулярно-генетична діагностика меланоми:** визначення мутацій у генах BRAF, NRAS, SKIT, TP53 для планування таргетної терапії. Близько у 50 % випадків виявляють мутації в гені BRAF-V600E.

**Метастазування меланоми. Лімфогенні метастази.** Емболізація меланомними клітинами внутрішньодермальних лімфатичних шляхів спричинює розвиток сателітів і проміжних (*in transit*) метастазів; поширення злоякісних клітин у зону регіонарного лімфовідтоку спричинює розвиток регіонарних метастазів. Що товща пухлина або глибший рівень її інвазії (IV—V рівень за Кларком), то більша ймовірність метастазування в регіонарний лімфатичний колектор.

**Гематогенні метастази.** Як тільки меланома переходить у фазу вертикального росту, вона починає швидко метастазувати. На аутопсії макро- і мікрометастази виявляють в усіх органах: у легенях (80 %), печінці (60—70 %), власне шкірі (50—75 %), серці (40—45 %), ЦНС (50 %), травному тракті (60 %), підшлунковій залозі (40—50 %), надниркових залозах (36—54 %), нирках (35—48 %).

**Проміжні (*in transit*) метастази** — ураження шкіри або підшкірної жирової клітковини на відстані більше ніж 2 см від первинної пухлини і до межі регіонарного лімфатичного колектора.

Класифікацію меланоми шкіри показано на мал. 2.

### Класифікація злоякісної меланоми шкіри за системою TNM (6-е видання — UICC, 2002)

#### Правила класифікації

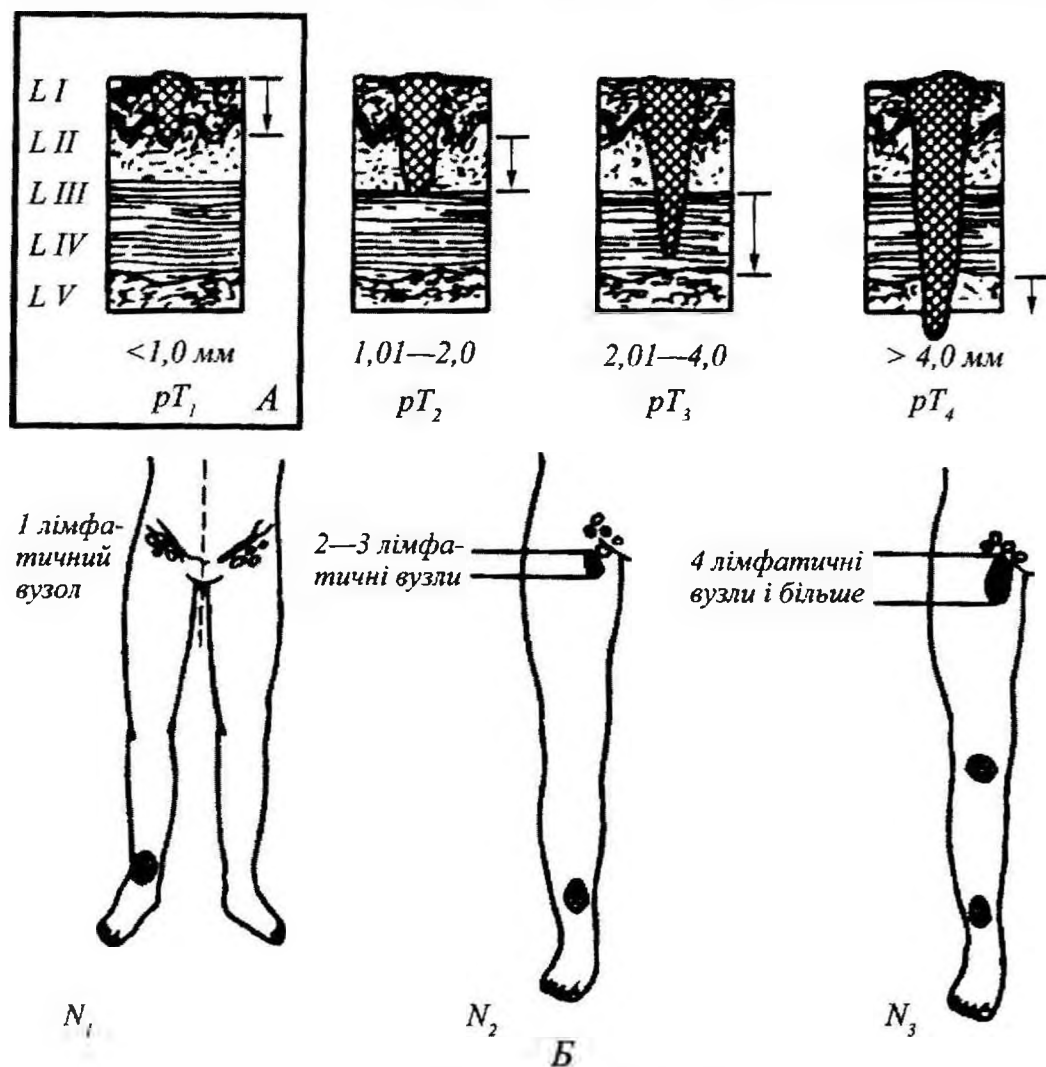
Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

**T — первинна пухлина**

|                 |                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>x</sub>  | Первинна пухлина не може бути визначеною                                                          |
| T <sub>0</sub>  | Немає ознак первинної пухлини                                                                     |
| T <sub>is</sub> | Меланома <i>in situ</i>                                                                           |
| T <sub>1a</sub> | Товщина пухлини менша ніж 1,0 мм, рівень інвазії за Кларком II або III, без виразкування поверхні |
| T <sub>1b</sub> | Товщина пухлини менша ніж 1,0 мм, рівень інвазії за Кларком IV або V, або виразкування            |
| T <sub>2a</sub> | Товщина пухлини 1,01—2,0 мм, без виразкування                                                     |
| T <sub>2b</sub> | Товщина пухлини 1,01—2,0 мм, з виразкуванням                                                      |
| T <sub>3a</sub> | Товщина пухлини 2,01—4,0 мм, без виразкування                                                     |
| T <sub>3b</sub> | Товщина пухлини 2,01—4,0 мм, з виразкуванням                                                      |
| T <sub>4a</sub> | Товщина пухлини більша ніж 4,0 мм, без виразкування                                               |
| T <sub>4b</sub> | Товщина пухлини більша ніж 4,0 мм, з виразкуванням                                                |

**N — регіонарні лімфатичні вузли**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| N <sub>x</sub>  | Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути визначеними |
| N <sub>0</sub>  | Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли         |
| N <sub>1a</sub> | Один лімфатичний вузол, мікрометастази                 |



Мал 2. Класифікація меланоми шкіри:

A — рівні інвазії за Кларком LI–LV; Б — анатомічна класифікація ураження лімфатичних вузлів метастазами меланоми шкіри

|                 |                                                                                                                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N <sub>1b</sub> | Один лімфатичний вузол, макрометастаз                                                                                                                    |
| N <sub>2a</sub> | 2–3 лімфатичних вузли, мікрометастази                                                                                                                    |
| N <sub>2b</sub> | 2–3 лімфатичних вузли, макрометастази                                                                                                                    |
| N <sub>2c</sub> | <i>in transit</i> метастаз(и), або сателіт(и) без ураження регіонарних лімфатичних вузлів                                                                |
| N <sub>3</sub>  | 4 лімфатичні вузли і більше, або конгломерат лімфатичних вузлів, <i>in transit</i> метастаз(и) або сателіт(и) з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів |

**M — віддалені метастази**

|          |                                                                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $M_x$    | Віддалені метастази не можуть бути визначеними                                                                      |
| $M_0$    | Немає віддалених метастазів                                                                                         |
| $M_{1a}$ | Віддалені ураження шкіри, підшкірної клітковини або лімфатичних вузлів за межею регіонарного лімфатичного колектора |
| $M_{1b}$ | Ураження легень                                                                                                     |
| $M_{1c}$ | Інші вісцеральні метастази; будь-які віддалені метастази                                                            |

**Групування за стадіями**

|             |               |                          |       |
|-------------|---------------|--------------------------|-------|
| Стадія 0    | $pT_{is}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія IA   | $pT_{1a}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія IB   | $pT_{1b}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
|             | $pT_{2a}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія IIA  | $pT_{2b}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
|             | $pT_{3a}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія IIB  | $pT_{3b}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
|             | $pT_{4a}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія IIC  | $pT_{4b}$     | $N_0$                    | $M_0$ |
| Стадія III  | Будь-яка $pT$ | $N_1, N_2, N_3$          | $M_0$ |
| Стадія IIIA | $pT_{1a-4a}$  | $N_{1a}, N_{2a}$         | $M_0$ |
| Стадія IIIB | $pT_{1a-4a}$  | $N_{1b}, N_{2b}, N_{2c}$ | $M_0$ |
|             | $pT_{1b-4b}$  | $N_{1a}, N_{2a}$         | $M_0$ |
| Стадія IIIC | $pT_{1b-4b}$  | $N_{1b}, N_{2b}, N_{2c}$ | $M_0$ |
|             | Будь-яка $pT$ | $N_3$                    | $M_0$ |
| Стадія IV   | Будь-яка $pT$ | Будь-яка $N$             | $M_1$ |

**Гістологічні інвазії за Кларком:**

I-й — атипова меланотична гіперплазія, виражена меланотична дисплазія, неінвазивне злоякісне ураження (відповідає) меланоми in situ;

II-й — інвазія меланоми в папілярний шар дерми;

III-й — інвазія всього папілярного шару до межі з ретикулярним шаром дерми;

IV-й — інвазія меланоми в ретикулярний шар дерми;

V-й — інвазія меланоми в підшкірну клітковину.

**Прогностичні фактори.** Товщина меланоми, виразкова поверхня, мітотичний індекс, рівень інвазії за Кларком, інфільтрація лімфоцитами, інвазія пухлини в лімфатичні і венозні судини, ураження регіонарних лімфатичних вузлів — найважливіші прогностичні критерії розвитку хвороби. Меланому з виразковою поверхнею вважають біологічно агресивною пухлиною, прирівняною до категорії низькокодиференційованих.



Фізіологічна товщина шкіри значно різниться на різних ділянках тіла залежно від статі, віку, локалізації і становить від 0,5 до 3–5 мм. Тому морфологічні критерії Бреслоу і Кларка, що вважаються фундаментальними, потрібно оцінювати критично, застосовувати індивідуально в кожному окремому випадку і не абсолютизувати їх.

Стадія меланому на момент діагностики має прогностичне значення і є критерієм, за яким визначають інтенсивність і тривалість лікування. Пацієнти з I стадією мають незначний ризик розвитку метастазів, II стадія належить до групи «проміжного ризику». Ось чому при меланомі клінічних стадій  $T_2N_0M_0$ ,  $T_3N_0M_0$  і  $T_4N_0M_0$  рекомендують виконувати біопсію регіонарного «сторожового» лімфатичного вузла для мікроскопічного підтвердження діагнозу  $N_0$  або  $N_{1a}$ . При меланомі III стадії висока ймовірність розвитку віддалених метастазів.

**Лікування.** Меланома шкіри на ранніх стадіях розвитку ( $T_1$ ,  $T_1 \leq 1$  мм,  $T_2$  1–2 мм) є потенційно курабельною із 90–100 % загальною 10-річною виживаністю. Тому своєчасна діагностика меланоми і меланомонебезпечних невусів є особливо актуальною.

**Діагностично-лікувальний алгоритм** у разі підозрілого щодо меланоми пігментного новоутворення з поверхневим (горизонтальним) характером росту:

- клінічний огляд із застосуванням ABCD-правила, цифровий знімок новоутвору;
- епілюмінесцентна дерматоскопія, дерматоскопічна фотодокументація і комп'ютерна обробка зображення;
- УЗД: вимірювання товщини *in vivo*, горизонтальних розмірів і об'єму пігментного новоутвору;
- цитологічна діагностика пігментних клітин (матеріал для мікроскопічного дослідження акуратно беруть кінчиком скальпеля з поверхні новоутвору).

На основі цих досліджень формулюють передопераційний діагноз. При пігментному диспластичному невусі хірургічне втручання виконують під місцевою анестезією з мінімальним (1–2 мм) відступом від краю новоутворення. Якщо ж цитологічно верифіковано меланому, то операцію здійснюють під загальним знеболенням, пухлину видаляють у межах здорових тканин на 1–2 см, ураховуючи сонографічну товщину меланоми та її об'єм. Під час патогістологічного дослідження визначають критерії Бреслоу і Кларка.

**Ексцизійну біопсію** пігментного новоутвору проводять зазвичай під місцевою анестезією. Для пігментного невуса звичайне видалення вважатиметься завершеною лікувальною процедурою. Якщо під час гістологічного дослідження буде встановлено діагноз «меланома», попередня операція вважатиметься діагностичною біопсією. Такого пацієнта оперують повторно — широко висікають післяопераційний рубець (тканину ложа пухлини). Операцію виконують під загальним знеболенням, за потреби одночасно здійснюють біопсію «сторожового» лімфатичного вузла.

**Вузлова меланома.** Більшість первинних меланом, що їх виявляють у лікувальних закладах України, характеризуються вузловою (екзофітною) формою росту. Поверхня вузлових меланом розміром 2–3 см зазвичай мацерована, кровоточить і для верифікації діагнозу достатньо взяти мазки-відбитки або скальпелем взяти матеріал із поверхні ерозії (виразки) для цитологічного дослідження. У разі вузлової меланоми меншого розміру (5–15 мм) зі збереженням епідермісом виконують діагностичну пункційну аспіраційну біопсію; при цьому голку вводять паралельно

до поверхні шкіри. З отриманого матеріалу виготовляють цитологічні мікропрепарати. Зважаючи на агресивність вузлових меланом, видається доцільним застосування методів неoad'ювантної хіміо-променевої терапії для пригнічення метастатичного потенціалу меланоми ще в передопераційний період.

**Хірургічні методи. Первинна пухлина.** Меланому вирізають у межах здорових тканин на всю товщу шкіри і підшкірної жирової клітковини. Ширина електроекзцизії залежить від товщини пухлини. При меланомі *in situ* межі вирізання повинні бути не меншими ніж 0,5—1 см; якщо товщина пухлини до 1 мм — 1 см; якщо 2—4 мм — 2 см; якщо понад 4 мм, потрібно відступати від пухлини на 2—3 см і більше, залежно від об'єму екзофітної частини пухлини та її локалізації. М'язову фасцію майже завжди видаляють. Необхідно суворо дотримуватися правил абластики й антибластики. Невелику післяопераційну рану закривають звичайним зведенням країв. Великі операційні рани закривають, виконавши місцевопластичні операції (за способами Лімберга, Шрудле, Шимановського та ін.) або аутодермотрансплантатами. Інколи рана залишається відкритою і аутодермопластику здійснюють після виповнення її грануляційною тканиною.

**Регіонарні лімфатичні вузли.** Якщо лімфатичні вузли уражені з метастазами, то такі операції виконують на регіонарних лімфоколекторах:

- пахвинно-стегнову лімфаденектомію, якщо локалізація меланоми на нижній кінцівці;
- пахову лімфаденектомію, якщо пухлина розташована на верхніх кінцівках або грудній клітці;
- різні типи шийних лімфаденектомій залежно від локалізації меланоми на шкірі голови.

Питання профілактичної лімфаденектомії при клінічно не збільшених регіонарних лімфатичних вузлах є найбільш суперечливим у хірургії меланоми. Ризик появи метастазів у лімфатичні вузли при меланомі завтовшки до 1 мм становить усього 5 %, при меланомі завтовшки 1—4 мм — 20 %, а понад 4 мм — 50—65 %. Результати міжнародних клінічних досліджень під егідою ВООЗ показали, що лише у 20 % випадків профілактична регіонарна лімфаденектомія є виправданою (мікрометастази), в інших випадках вона недоцільна. Ця проблема нині розв'язується завдяки впровадженню методу селективної біопсії «сторожового» лімфатичного вузла, тобто того лімфатичного вузла, який першим у регіонарному колекторі «приймає на себе» лімфотік від пухлини. Його локалізацію визначають методом лімфосцинтиграфії. Крім того під час операції додатково здійснюють візуалізацію лімфатичних судин і вузлів лімфотропним барвником (Lymphazurin) або за допомогою радіозонда, який фіксує накопичення радіоактивного технецію-99m у «сторожовому» лімфатичному вузлі. Видалення одного-двох «сторожових» лімфатичних вузлів з їх патогістологічним та імуногістохімічним дослідженнями у 98 % випадків дають змогу уточнити діагноз:  $pN_0$  або  $pN_{1a}$ . Виявивши метастази ( $pN_{1a}$ ), виконують регіонарну лімфаденектомію, у разі  $pN_0$  здійснюють динамічне спостереження (УЗД лімфатичних вузлів).

Якщо для біопсії «сторожового» лімфатичного вузла немає оснащення, слід дотримуватися такого правила: що ближче до регіонарного колектора розміщена меланома ( $T_{2b}$ ,  $T_{3b}$ ,  $T_{4a-b}$ ), то більше показань до профілактичної лімфаденектомії; що дистальніше розташована пухлина, то доцільніше динамічне ультразвукове спостереження за лімфатичними вузлами регіонарного колектора. У разі їх змін, які свідчать про метастатичне ураження, вдаються до відстроченої лімфаденектомії.

**Віддалені метастази.** Поява підшкірних метастазів у віддалених від ложа пухлини місцях свідчить про маніфестацію хвороби. Рекомендують вирізання солітарних метастазів і призначають ад'ювантні методи лікування. Однак тривалість життя таких пацієнтів обмежена (у середньому 17—30 міс.), а до 5 років доживають лише 5—10 % хворих.

Хірургічне втручання часом виправдане, якщо є солітарні метастази в легені, мозок, шлунок, кишки, селезінку. При цьому операції доцільно комбінувати з хіміо-променевою терапією.

**Променева терапія.** Дондавна меланому розглядали як радіорезистентну пухлину. Однак з'ясувалося, що променева терапія у високих дозах (4—8 Гр за одну фракцію) є ефективною при метастазах у мозок (67 %), кістки (50 %), підшкірну жирову клітковину і лімфатичні вузли (50 %). Поєднання променевої терапії з гіпертермією підвищує ефективність лікування до 70—80 %.

Якщо меланома великих розмірів (більше ніж 10 мм), у доопераційний період доцільно поєднувати промєнову і хіміотерапію. Регрес пухлини відзначається в 60 % випадків. Застосування методики великого фракціонування дози дає можливість виконувати операції одразу після завершення променевої терапії. За такої методики опромінювання пухлини і навколопухлинної зони сумарна доза становить 45—60 Гр, а метастатичних лімфатичних вузлів — 40—45 Гр-екв.

Променева терапія ефективна у 75—88 % випадків як самостійний метод лікування лентиго-меланоми в осіб літнього віку.

У разі невеликих (менше ніж 30 мм) метастазів меланоми в мозок успішно застосовують радіохірургічні методи за допомогою систем «кібер-ніж» і «гамма-ніж». Це методики стереотаксичного сфокусованого опромінення метастатичної пухлини високими одноразовими дозами — 16 Гр або 30 Гр, після яких припиняються усі метаболічні процеси в пухлині і вона заміщується сполучною тканиною.

**Ад'ювантна терапія. Хіміотерапія.** Найуживанішим препаратом, який використовують для хіміотерапії меланоми, є дакарбазин (DTIC). Його ефективність — у межах 12—15 %. Комбінація кількох препаратів: DTIC, цисплатин, BCNU, вінбластин — дає можливість отримати відповідь на лікування, тобто домогтися регресу пухлини, у 50 % випадків. Вважають, що потрібно не менше ніж 4—6 циклів хіміотерапії, щоб стабілізувати розвиток хвороби, отримати частковий або повний регрес вогнищ меланоми. При меланомі з великою екзофітною масою доцільно застосовувати неоад'ювантну і протоад'ювантну хіміотерапію.

Уводити цитостатики можна в системному режимі (внутрішньовенні інфузії), ендолімфально і регіонарно. З появою на кінцівках рецидивів або *in transit* метастазів меланоми застосовують ізольовану артеріовенозну регіонарну перфузію кінцівки гіпертермічним (42 °C) розчином мелфалану (із розрахунку 1 мг/кг).

Сподіватися на ефект системної поліхіміотерапії можна лише в тому разі, якщо стан пацієнта оцінюють за шкалою Карновського понад 60 %.

Для лікування дисемінованої меланоми як препарати другої і третьої лінії застосовують фотемустин 100 мг/м<sup>2</sup>, ліпосомальний доксорубіцин (целікс) 50 мг/м<sup>2</sup>, темозоломід (темодал) 150—200 мг/м<sup>2</sup>.

**Імунотерапія/біотерапія:**

- альфа-інтерферон призначають у різних режимах: а) терапія високими дозами — 20 000 000 МО/м<sup>2</sup>, в/в, з 1-го по 5-й день протягом 4 тиж., далі — підтри-

мувальні дози по 10 000 000 МО/м<sup>2</sup> підшкірно тричі на тиждень протягом року; б) терапія середніми дозами — 5 000 000—10 000 000 МО/м<sup>2</sup> (в/в, в/м) щодня або через день до сумарної дози 100 000 000 МО, далі — підтримувальна терапія 3 000 000—5 000 000 МО/м<sup>2</sup> (в/м) тричі на тиждень протягом року; в) терапія малими дозами — 3 млн МО/м<sup>2</sup> підшкірно 3 рази на тиждень протягом року.

Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень, проведених за останні 20 років, показав, що 5-річна виживаність хворих, які отримували інтерферонотерапію, була більша на 3—5 %, порівняно з такою у пацієнтів, які були в групах спостереження. Нині для раціонального застосування цитокінотерапії рекомендують визначати імуногістохімічним методом експресію INF- $\alpha$ 2b рецепторів і активність Stat-3 протеїну в тканині меланоми або метастатичних лімфатичних вузлах. У разі позитивної реакції на рецептори призначення інтерферону буде доцільним. Біотерапію інтерфероном проводять лише тим хворим, яким було здійснено радикальне або умовно радикальне хірургічне видалення меланоми і метастатичних лімфатичних вузлів;

- інтерлейкін-2 (IL-2 — Т-клітинний фактор росту) — тривалі внутрішньовенні інфузії в дозах 9 000 000—18 000 000 МО/м<sup>2</sup> (клінічна ефективність — у 15 % випадків);
- полівалентні алогенні вакцини з меланомних клітин;
- неспецифічна імунотерапія БЦЖ-вакциною (внутрішньошкірні або внутрішньопухлинні ін'єкції) в окремих випадках ефективно стримує прогресування дисемінованої меланоми або спричинює регресію її метастатичних вогнищ;
- таргетна терапія препаратом вемурафеніб — інгібітором онкогенетичної BRAF-кінази у пацієнтів із позитивною мутацією гена BRAF-V600E дає змогу значно подовжити загальну виживаність при метастатичній меланомі;
- іпіліумаб — препарат моноклональних антитіл, який блокує цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген-4 (CTLA-4) і цим самим потенціює протипухлинну активність Т-лімфоцитів. Доведено клінічну ефективність препарату у хворих з метастатичною меланомою.

#### *Гормональна терапія:*

- кортикостероїди у високих дозах застосовують при опроміненні мозку в разі його ураження метастазами;
- тамоксифен — у комбінації з хіміопрепаратами і самостійно по 20—40 мг на добу.

**Диспансерне спостереження.** У перші 2 роки після успішного лікування пацієнта повинен оглядати онколог один раз на 3 міс., далі — кожні 6 міс. протягом трьох років. Звертають увагу на стан післяопераційних рубців, пальпують шкіру і м'які тканини в напрямку регіонарного лімфовідтоку, перевіряють лімфатичні вузли інших колекторів. Рентгенографія органів грудної клітки — двічі на рік у перші 2 роки. УЗД регіонарних лімфатичних вузлів, печінки і органів черевної порожнини — кожні 3 міс.

Інші дослідження (ПЕТ, МРТ, КТ, сканування кісток) — за показаннями. У разі появи рецидиву або метастазів питання лікування вирішують спільно онкохірург, хіміотерапевт і радіолог.

Пацієнтів з метастатичною меланомою оглядає онколог один раз на місяць для корекції паліативного і симптоматичного лікування.

**Прогноз і профілактика.** Прогноз залежить від стадії пухлини. П'ятирічна виживаність (у відсотках) відносно стадій меланому розподіляється таким чином: стадія 0 — 100 %, стадія I — 97 %, стадія II — 74 %, стадія III — 41 % ( $T_{1-4a}N_{1a}M_0$  — 69 %,  $T_{1-4b}N_{2}M_0$  — 13 %), стадія IV — менше ніж 12 %.

В Україні загальний показник 5-річної виживаності хворих становить 50 %, у США — 91 %. В Австралії вже понад 40 років діє державна програма санітарної освіти і скринінгу населення щодо раку шкіри і меланому. І тепер меланому завтовшки до 1,5 мм там виявляють більше ніж у 80 % пацієнтів. Така меланома є потенційно виліковною. В Україні можна поліпшити ситуацію, створивши державну програму скринінгу.

#### *Шляхи профілактики і своєчасної діагностики меланому:*

- інформування населення (через пресу, телебачення, інтернет) про можливість успішного лікування меланому;
- навчання населення (школа, виробництво) методиці самоогляду шкіри;
- обмеження інсоляції (у тому числі в соляріях), уникання сонячних опіків у дитинстві, застосування сонцезахисних кремів на відкритих ділянках тіла, раціональне засмагання;
- епілюмінесцентна дерматоскопія диспластичних невусів;
- превентивна хірургія меланому (видалення диспластичних і великих вроджених невусів);
- визначення спадкового ризику виникнення меланому шляхом виявлення генетичних мутацій (ген *p16*, MELARIS<sup>sm</sup>-тест).

### ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть етіологічний фактор, який не впливає на виникнення раку шкіри.
  - A. Інсоляція.
  - B. Іонізуюче випромінювання.
  - C. Забруднення атмосфери.
  - D. Рентгенівське випромінювання.
  - E. Хімічні канцерогени.
2. Назвіть облігатний передрак шкіри.
  - A. Пігментна ксеродерма.
  - B. Дискоїдний червоний вовчак.
  - C. Сонячний кератоз.
  - D. Туберкульоз шкіри.
  - E. Шкірний ріг.
3. Назвіть факультативний передрак шкіри.
  - A. Хвороба Боуена.
  - B. Хвороба Педжета.
  - C. Еритроплазія Кейра.
  - D. Гіперкератоз.
  - E. Пігментна ксеродерма.
4. Назвіть найчастішу локалізацію базальноклітинного раку шкіри.
  - A. Тулуб.
  - B. Кінцівки.
  - C. Обличчя.
  - D. Шия.
  - E. Промежина.
5. Назвіть основний шлях метастазування раку шкіри.
  - A. Гематогенний.
  - B. Лімфогенний.
  - C. Імплантаційний.
  - D. Ретроградний.
  - E. Змішаний.
6. Що не належить до прогностичних факторів ризику розвитку первинного раку шкіри?
  - A. Товщина пухлини > 2 мм.
  - B. Виразкова поверхня.
  - C. Периневральна інвазія.
  - D. Лімфоваскулярна інвазія.
  - E. Низький ступінь диференціації.
7. Основний метод лікування плоскоклітинного раку шкіри в стадії  $T_1N_0M_0$ :
  - A. Імунотерапія.
  - B. Гормонотерапія.
  - C. Хірургічний.
  - D. Кріотерапія.
  - E. Хіміотерапія.

8. Який оптимальний метод лікування плоскоклітинного раку шкіри в стадії  $T_3N_0M_0$ :  
A. Хіміопроменева терапія.  
B. Гамма-терапія (35—40 Гр) і радикальна операція.  
C. Радикальна операція.  
D. Криодеструкція.  
E. Фотодинамічна лазеротерапія.
9. У 70-річної жінки на шкірі обличчя визначаються множинні гіперкератичні напшарування світло-коричневого кольору розміром від 5 до 10 мм. Поверхня одного з новоутворень звиразкована. Яка діагностична процедура необхідна для верифікації діагнозу?  
A. УЗД глибини виразки.  
B. Радіоізотопне дослідження  $^{99m}Tc$ .  
C. Дерматоскопія.  
D. Цитологічне дослідження матеріалу з виразки.  
E. Конфокальна сканувальна лазерна мікроскопія.
10. У чоловіка, 60 років, на шкірі привушної ділянки поверхнева ерозія розміром 5×6 мм. Цитологічне дослідження підтвердило діагноз «базальноклітинний рак». Який оптимальний метод лікування?  
A. Аплікація олійного розчину вітаміну А.  
B. Променева терапія.  
C. Застосування сонцезахисних кремів.  
D. Вирізка пухлини на всю товщину шкіри і гістологічне дослідження.  
E. Аплікація 5-фторурацилу.
11. У 50-річного чоловіка на шкірі вушної раковини діагностовано плоскоклітинну карциному розміром 1,5×1,5×1 см. Під час пальпації та УЗД збільшених регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено. Яке кодування діагнозу за системою TNM буде правильним?  
A.  $T_1N_0M_0$ .  
B.  $T_1N_1M_0$ .  
C.  $T_2N_0M_0$ .  
D.  $T_2N_1M_0$ .  
E.  $T_{(2)}N_0M_0$ .
12. З якого новоутворення шкіри може виникнути меланома?  
A. Кератоакантома.  
B. Пігментна базаліома.  
C. Папілома.  
D. Невус.  
E. Шкірний ріг.
13. Якому рівню інвазії за Кларком відповідає інфільтрація меланою усієї товщі папілярного шару шкіри?  
A. I.  
B. II.  
C. III.  
D. IV.  
E. V.
14. Який метод діагностики меланоми є найінформативнішим?  
A. Термографія.  
B. Дерматоскопія.  
C. Радіонуклідний.  
D. Морфологічний.  
E. Фізикальний.
15. Який основний метод лікування меланоми шкіри?  
A. Променевий.  
B. Хірургічний.  
C. Імунотерапія.  
D. Хіміотерапія.  
E. Гормонотерапія.
16. Метастазами—сателітами меланоми називають:  
A. Метастази в прилеглі органи.  
B. Внутрішньошкірні метастази на відстані до 2 см від пухлини.  
C. Метастаз у «сторожовий» лімфатичний вузол.  
D. Внутрішньодермальні метастази на відстані до 5 см від пухлини.  
E. Метастази в симетричну ділянку тіла.
17. Епілюмінесцентна дерматоскопія найінформативніша в діагностиці:  
A. Папіломи шкіри.  
B. Вузлової меланоми.  
C. Безпігментної меланоми.  
D. Поверхневої меланоми.  
E. Вродженого гігантського невуса.
18. Контролювати стан регіонарного лімфатичного колектора під час диспансерного спостереження за пацієнтом після хірургічного видалення меланоми шкіри найдоцільніше методом:  
A. Пальпації лімфатичних вузлів.  
B. УЗД.  
C. КТ.  
D. Лімфотропної сцинтиграфії.  
E. МРТ.

**19. Хірургічна профілактика меланоми шкіри передбачає:**

- А. Видалення усіх невусів у дитячому віці.
- В. Видалення пігментних папілом.
- С. Видалення диспластичного пігментного невуса.
- Д. Видалення усіх невусів після статевого дозрівання.
- Е. Видалення пігментної базаліоми.

**20. У жінки, 48 років, амбулаторно здійснено кріодеструкцію родимки на внутрішній поверхні лівого стегна. Через 4 міс. у лівій пахвинній ділянці виявлено конгломерат збільшених лімфатичних вузлів. Якої помилки припустилися під час первинного звернення пацієнтки?**

- А. Не виконано лімфаденектомію.
- В. Не верифіковано діагноз.
- С. Не розпочато променеву терапію.
- Д. Не розпочато хіміотерапію.
- Е. Не проведено дерматоскопію.

**21. Чоловік, 40 років, під час гоління травмував (надрізав) пігментний невус на шкірі шиї. Яка діагностично-лікувальна тактика в цьому разі?**

- А. Вирізання невуса з терміновим гістологічним дослідженням.
- В. Кріодеструкція.

С. Лазерна коагуляція.

Д. Піднижньощелепна лімфаденектомія.

Е. Спостереження.

**22. У жінки, 28 років, після засмагання з'явилися пігментні утворення на шкірі плеча. Під час епілюмінаесцентної дерматоскопії виявлено позитивні симптоми ABC. Розмір утворення 6 мм. Яка діагностично-лікувальна тактика буде оптимальною?**

- А. Спостереження.
- В. Повторна дерматоскопія через 1 міс.
- С. Кріодеструкція.
- Д. Вирізання новоутворення і гістологічне дослідження.
- Е. Лазерна коагуляція.

**23. У 20-річної жінки на шкірі тулуба множинні пігментні утворення розміром від 0,5 до 1,5 см світло- і темно-коричневого кольору, дещо підняті над шкірою. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Подібні пігментні утворення є у батька пацієнтки. Який клінічний діагноз?**

- А. Меланома шкіри.
- В. Рак шкіри.
- С. Пігментний гіперкератоз.
- Д. Сімейний диспластичний невусний синдром.
- Е. Множинні гемангіоми шкіри.

**Відповіді:** 1 — С; 2 — А; 3 — Д; 4 — С; 5 — В; 6 — В; 7 — С; 8 — В; 9 — Д; 10 — Д; 11 — А; 12 — Д; 13 — В; 14 — Д; 15 — В; 16 — В; 17 — Д; 18 — В; 19 — С; 20 — В; 21 — А; 22 — Д; 23 — Д.

# ПУХЛИНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

## 10.1. ПУХЛИНИ ГУБИ

### 10.1.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГУБИ

**Папілома** — пухлина на ніжці або на широкій основі, може нагадувати бородавку або цвітну капусту. Іноді її поверхня вкрита ворсинками. Розрізняють зроговілі папіломи сірувато-білого кольору і незроговілі — за кольором не відрізняються від кольору тієї тканини, на якій розташовані. Локалізується на шкірі, губах, слизових оболонках порожнини рота і язика.

Лікування хірургічне.

**Профілактика.** Уникати травматизації.

**Кератоакантома** — щільний вузлик округлої форми сірувато-червоного кольору розміром до 1—1,5 см у діаметрі зі щільними краями й характерним лійкоподібним заглибленням у центрі, заповненим зроговілими масами, що легко видаляються.

Лікування хірургічне.

**Шкірний ріг** — чітко обмежене утворення діаметром 0,3—0,5 см біля основи, від якого відходить утворення конусоподібної форми заввишки 0,5—1 см сіруватого кольору, щільно спаяне з основою. Частіше розвивається одне утворення, але може бути й більше. Локалізується на шкірі або червоній облямівці губ. Уражує осіб літнього віку.

Лікування хірургічне.

**Профілактика.** Своєчасне лікування запальних процесів на червоній облямівці губ і шкірі.

### 10.1.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГУБИ

**Епідеміологія.** До регіонів з високим показником захворюваності на рак цієї локалізації належать Індія, Пакистан, Шрі-Ланка, деякі країни Близького Сходу, Франція, Білорусь, Таджикистан, Узбекистан, Киргизія.

Рак губи виникає в ділянці червоної облямівки губи. У 90—95 % хворих пухлина уражує нижню губу. Переважна більшість (90 %) хворих — чоловіки. Однак це співвідношення у США становить 4 : 1, в Англії — 3 : 1, а в Норвегії і Фінляндії — 1 : 1. На рак губи хворіють переважно особи віком 60—70 років. Показник захворюваності на рак нижньої губи в Україні у 2012 р. становив 2,1 на 100 тис. населення (3,7 — чоловіки; 1,2 — жінки). Найвища захворюваність — у південно-східному, південно-західному і східному регіонах.

**Етіологія.** Найпоширеніші причини раку нижньої губи:

- тривала інсоляція;



- обвітрювання;
- зміна вологості й температури навколишнього середовища;
- хронічна травматизація губ каріозними зубами і неправильно виготовленими протезами;
- мікроопіки;
- хронічна травма під час куріння;
- вірусна інфекція.

**Патогенез.** Унаслідок дегенеративно-проліферативних змін у клітинах мальпігівового шару епітелію губи порушуються процеси зроговіння, що призводить до виникнення передракового стану. Відповідно до класифікації Машкідлейсона *облігатними видами передраку губи є:*

- передраковий абразивний хейліт Манганотті;
- вогнищевий гіперкератоз червоної облямівки губи;
- бородавчастий передрак червоної облямівки губи;
- хвороба Боуена.

*Серед факультативних видів передраку:*

- папілома;
- ерозивна й бородавчаста форми лейкоплакії;
- шкірний ріг, кератоакантома;
- хронічний хейліт;
- ерозивна й гіперкератична форма системного червоного вовчаку й плоского лишаю;
- хронічні виразки й тріщини губи в разі тривалого існування й відсутності адекватного лікування.

**Патологічна анатомія.** Рак нижньої губи розвивається із багатошарового плоского епітелію червоної облямівки, надалі може поширюватися на слизову оболонку й шкіру. Переважна більшість пухлин губи (80–95 %) — плоскоклітинний рак зі зроговінням, близько 4–18 % спостережень припадають на форми без зроговіння, дуже рідко трапляється базальноклітинний і недиференційований рак. Більш злоякісний перебіг хвороби спостерігають при плоскоклітинному незроговілому і недиференційованому раку.

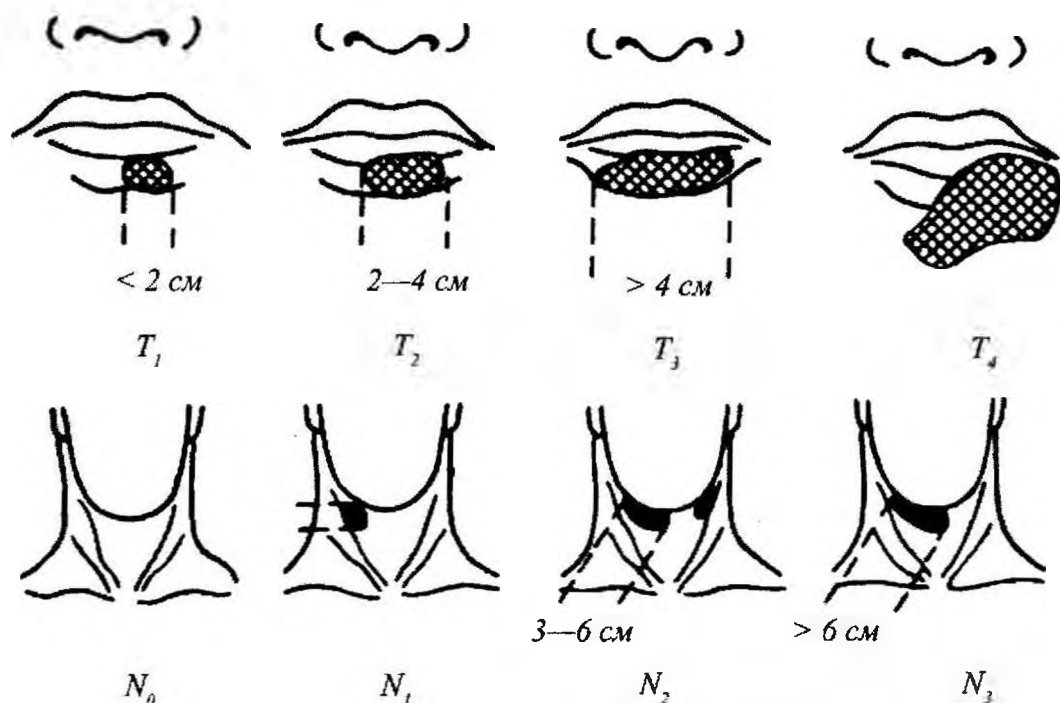
Рак губи характеризується лімфогенним метастазуванням. *Перший етап* лімфогенного метастазування — підпідборідні й піднижньощелепні лімфатичні вузли, *другий етап* — глибокі шийні лімфатичні вузли (защелепні, уздовж внутрішньої яремної вени й сонної артерії), *третій етап* — надключичні. Віддалені метастази раку губи трапляються рідко, локалізуються найчастіше в легенях.

Анатомічна класифікація стадій раку губи представлена на мал. 3.

### Класифікація раку губи і ротової порожнини за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

**Правила класифікації.** Класифікація застосовується тільки для раку червоної облямівки губ і ротової порожнини, включаючи пухлини малих слинних залоз. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| T <sub>0</sub> | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T <sub>1</sub> | Пухлина менша ніж 2 см   |



Мал. 3. Анатомічна класифікація стадій раку губи

|                 |                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>2</sub>  | Розмір пухлини 2 — 4 см                                                                                                                                                                                                      |
| T <sub>3</sub>  | Пухлина більша ніж 4 см                                                                                                                                                                                                      |
| T <sub>4a</sub> | Губа: ураження кортикального шару кістки, нижнього альвеолярного нерва, дна ротової порожнини, шкіри<br>Ротова порожнина: ураження кортикального шару кістки, глибоких/зовнішніх м'язів язика, верхньощелепної пазухи, шкіри |
| T <sub>4b</sub> | Уражені: жувальний простір, крила основної кістки, основа черепа, внутрішня сонна артерія                                                                                                                                    |
| N <sub>1</sub>  | Лімфатичний вузол на боці ураження менший ніж 3 см                                                                                                                                                                           |
| N <sub>2</sub>  | (а) Один лімфатичний вузол на боці ураження від 3 до 6 см<br>(б) Лімфатичні вузли на боці ураження менші ніж 6 см<br>(с) Лімфатичні вузли з обох боків або на протилежному боці менші ніж 6 см                               |
| N <sub>3</sub>  | Метастази в лімфатичні вузли більші ніж 6 см                                                                                                                                                                                 |
| M <sub>1</sub>  | Наявні віддалені метастази                                                                                                                                                                                                   |

Групування за стадіями

|          |                 |                |                |
|----------|-----------------|----------------|----------------|
| Стадія 0 | T <sub>is</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія I | T <sub>1</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |

|            |                 |                 |       |
|------------|-----------------|-----------------|-------|
| Стадія II  | $T_2$           | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія III | $T_1, T_2$      | $N_1$           | $M_0$ |
|            | $T_3$           | $N_0, N_1$      | $M_0$ |
| Стадія IVA | $T_1, T_2, T_3$ | $N_2$           | $M_0$ |
|            | $T_4$           | $N_0, N_1, N_2$ | $M_0$ |
| Стадія IVB | Будь-яка T      | $N_3$           | $M_0$ |
|            | $T_4b$          | Будь-яка N      | $M_0$ |
| Стадія IVC | Будь-яка T      | Будь-яка N      | $M_1$ |

**Клінічна картина.** Клінічні прояви раку губи досить різноманітні. Розрізняють екзофітні й ендофітні види росту пухлини. До екзофітних належать папілярна й бородавчаста форми, до ендофітних — виразкова й виразково-інфільтративна форми. Екзофітні форми виникають на тлі папілом, обмеженого вогнищового гіперкератозу. Ендофітні форми виникають на тлі хейліту Манганотті або деструктивного дискератозу. Ендофітні форми раку перебігають агресивніше. Виразкова форма характеризується поступовим поглибленням виразкової поверхні, дно виразки стає нерівним, форма неправильною, краї підвищені, інфільтровані, унаслідок чого виразка має кратероподібний вигляд. Спочатку виразка неболюча, але внаслідок приєднання запалення з'являється біль.

При виразково-інфільтративних формах раку губи зона інфільтрації значно перевищує зону деструкції і має щільну консистенцію.

Ранні симптоми раку губи малопомітні і зазвичай «губляться» на тлі наявних передракових змін. Ознакою малігнізації може бути розвиток деструктивного процесу і виникнення інфільтрату. Зазвичай на межі червоної облямівки губи й шкіри з'являється ущільнення, що нагадує струп. Після зняття зроговілих мас оголюється рожева поверхня з дрібними сосочками, вкритими лімфою і крапельками крові. Струп може відпадати самостійно, згодом з'являючись знову.

У більш пізні стадії як екзофітні, так і ендофітні форми раку губи, прогресуючи, неодмінно зумовлюють інфільтративно-виразкові зміни, які супроводжуються утворенням більших дефектів губи, кута рота, підборіддя з переходом на нижню щелепу.

**Діагностика.** Діагностика раку нижньої губи ґрунтується на результатах огляду неозброєним оком або із застосуванням стоматоскопії (хейлоскопії). Ці методи дають змогу вивчити характер і глибину виразки, валик інфільтрації навколо виразки, визначити стан прилеглої слизової оболонки. Застосування фарбування 1 % водним розчином толюїдинового синього дає можливість побачити зони, підозрілі щодо малігнізації (зони передпухлинних утворень залишаються незабарвленими, а пухлинні клітини фіксують барвник).

Пальпацію губи через всю її товщу здійснюють великим і вказівним пальцями, завдяки чому визначають справжні розміри пухлини. Пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів слід проводити одночасно з обох боків. За наявності підозри на рак губи обов'язково проводять цитологічне дослідження мазків-відбитків з пухлинної виразки: патологічну ділянку очишають від кірок, некротичного на-

льоту, після чого беруть матеріал для дослідження; досліджують також пунктат з регіонарних лімфатичних вузлів.

У початкових стадіях розвитку рак губи необхідно диференціювати від передканцерозів, герпетичного хейліту, туберкульозу і сифілісу. Туберкульозна виразка дуже болюча, плоска, оточена віночком гіперемії, у сифілітичній виразки підриті краї і «сальне» дно. Однак остаточне значення мають морфологічні і бактеріологічні результати дослідження, для сифілісу — серологічні реакції.

**Лікування.** Перед початком лікування хворих слід переконати в необхідності припинити тютюнокуріння і здійснити санацію порожнини рота. Для вибору методу лікування враховують стадію, клінічну і морфологічну форми пухлини.

Стадія I — лікування переважно променеве (близькофокусна рентгенотерапія сумарною вогнищевою дозою (СВД) до 70 Гр). При радіорезистентному раку застосовують хірургічне лікування: широке прямокутне або трапецієподібне (але не клиноподібне) електророзрізання із пластичним закриттям дефекту. Можливе використання кріохірургічних методів. Лімфатичні вузли при I стадії не видаляють.

Стадія II — для лікування первинного вогнища також застосовують близькофокусну рентгенотерапію СВД до 70 Гр або прямокутну резекцію губи.

Стадія III — лікування первинної пухлини променеве або комбіноване з хірургічним. Дистанційну  $\gamma$ -терапію як самостійний метод проводять до сумарної дози 60 Гр. При поодиноких, що зміщуються, регіонарних метастазах виконують операцію Ванаха або її модифікації (верхня шийна лімфаденектомія).

Стадія IVA — лікування регіонарних метастазів комбіноване. Дистанційна  $\gamma$ -терапія СВД 40 Гр на пухлину і зони регіонарного метастазування. Безпосередньо після лікування первинної пухлини виконують фасціальну-футлярну видалення клітковини ший або операцію Крайля.

Стадія IVB — за відсутності віддалених метастазів можливе комбіноване лікування: передопераційна дистанційна  $\gamma$ -терапія у поєднанні з розширеними й комбінованими операціями, а також двобічне видалення клітковини з лімфатичними вузлами зон метастазування. З паліативною метою можлива телегамматерапія до 40 Гр. У разі кровотечі виконують перев'язування зовнішніх сонних артерій.

Значної регресії пухлини часом вдається досягти за допомогою внутрішньоартеріальної регіонарної хіміотерапії (метотрексат, блеомицин).

У разі рецидивів раку губи після променевої терапії показане широке (не менше ніж 2—3 см від пухлини) електрохірургічне видалення або кріохірургія.

*Прогноз залежить від стадії захворювання, особливостей гістологічної будови пухлини, своєчасності й адекватності лікування. Стійке виліковування при усіх стадіях захворювання становить 50—70 %. При I—II стадії раку 5-річну виживаність спостерігають у 90 % хворих. Менш сприятливий перебіг спостерігають при формах раку без зрговіння й особливо у разі малодиференційованого раку.*

## 10.2. ПУХЛИНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ЯЗИКА

### 10.2.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

До доброякісних належать судинні пухлини, в утворенні яких можуть брати участь як кровоносні (гемангіоми), так і лімфатичні (лімфангіоми) судини. Залежно від поєднання судинного компонента з іншими тканинами пухлини можуть називатися фіброангіома, ліпоангіома, ангіолейоміома тощо.

**Капілярна гемангіома** — пухлина у вигляді яскраво-червоної або синюшно-багряної плями на шкірі або на слизовій оболонці порожнини рота і язика, під час натискання стає блідою.

**Гілляста гемангіома** утворена з клубків нерівних, дещо розширених артеріальних і венозних судин середнього й великого калібру. Межі пухлини нечіткі, вузли пухлини з'єднуються з ділянками здорових тканин ураженої частини обличчя.

**Кавернозна, або печериста гемангіома** виглядом нагадує скупчення різних за розміром порожнин, стінка утворена із судин. Поверхня пухлини горбиста, тістоподібної консистенції, у разі поверхневого розміщення має синюшний колір. При гемангіомі визначаються дрібні ущільнення — відкладання вапна в тромбах пухлинних судин (флеболіт).

**Лімфангіома** — вроджена пухлина, утворена з патологічно сформованих лімфатичних судин. Зазвичай виділяють капілярну (просту), кавернозну, кістозну лімфангіому.

**Клінічна картина** доброякісних судинних пухлин залежить від виду пухлини, її локалізації та поширеності процесу. Характерна наявність періодичних запальних процесів з явищами лімфостазу і подальшим склерозом.

**Лікування** залежить від виду, особливостей локалізації та поширеності пухлинного процесу. Існують різні методи лікування: хірургічний — вирізання, перев'язування судин, обшивання пухлини тощо; консервативний — термічний, хімічний, променеви, склерозувальна терапія; комбіновані методи.

### 10.2.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

**Епідеміологія.** Найвищий показник захворюваності спостерігають в Індії, де рак порожнини рота становить понад 50 % серед пухлин усіх локалізацій. У Шрі-Ланці, Пакистані показник захворюваності становить 20,4 на 100 тис. населення. Помічено, що люди з чорним кольором шкіри хворіють значно частіше, ніж світлошкірі.

В Україні показник захворюваності на рак слизової оболонки порожнини рота, язика у 2009 р. становив 5,1 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють у 5—7 разів частіше, ніж жінки. Рак слизової оболонки порожнини рота у чоловіків становить 4,6 % усіх злоякісних пухлин, а в жінок — 0,8 %.

У структурі злоякісних пухлин слизової оболонки порожнини рота рак язика становить близько 60 %, рак дна порожнини рота — близько 20 %, рак щок — близько 10 %, рідше трапляються рак піднебіння і слизової оболонки альвеолярних відростків.

**Етіологія.** Механічне подразнення, температурні, хімічні, біологічні чинники на тлі незадовільного гігієнічного стану порожнини рота ініціюють розвиток пе-

редракових захворювань і злоякісної пухлини. Каріозні зуби з гострими краями відзначають у 50 %, а недосконалі ортопедичні конструкції — у 10 % хворих на рак язика. Підвищують показник захворюваності також куріння, закладання насупід язик, жування бетелю, опіки алкоголем тощо.

Серед *передракових станів* слизової оболонки порожнини рота і язика найпоширенішими є:

- червоно-плямиста еритроплакія;
- біло-плямиста лейкоплакія;
- точкова лейкоплакія (червона й біла);
- папілома й папіломатоз слизової оболонки порожнини рота, язика;
- пострентгенівський стоматит.

Визначено, що рак у 17 разів частіше розвивається на основі еритроплакії порівняно з лейкоплакією.

**Патологічна анатомія.** Макроскопічно рак слизової оболонки порожнини рота проявляється екзофітними й ендофітними формами.

*Екзофітні пухлини:* папілярні, бородавчасті (верукозні). Екзофітні форми раку виявляють у 20—30 % хворих у вигляді сосочкових, бородавчастих або грибоподібних утворень на широкій основі.

*Ендофітні пухлини:* виразкові, інфільтративні, виразково-інфільтративні. Серед ендофітних пухлин найпоширенішими є виразкові (30—40 %), для яких характерна виразка з валикоподібними підвищеними краями, інфільтрованими стінками і дном. Інфільтративні форми найчастіше локалізуються на задній третині язика і характеризуються щільним інфільтратом під незміненою слизовою оболонкою. Унаслідок розвитку процесу початкові форми раку надалі стають виразково-інфільтративними.

Гістологічно 90 % злоякісних епітеліальних пухлин слизової оболонки порожнини рота — плоскоклітинний зроговілий рак, іноді трапляються незроговілі і недиференційовані пухлини. Рак передніх відділів язика — переважно плоскоклітинний зроговілий, тобто високодиференційований, ближче до кореня язика — частіше плоскоклітинний незроговілий рак, менш диференційований. На корені язика й піднебінні локалізуються аденокарцинома, мукоепідермоїдний рак й аденокістозна карцинома (циліндрома), що виникають із дрібних слинних залоз.

**Шляхи метастазування.** Метастазування злоякісних пухлин язика і слизової оболонки порожнини рота майже завжди відбувається лімфогенним шляхом. Метастазами уражуються переважно регіонарні лімфатичні вузли. Метастазування гематогенним шляхом у віддалені органи — явище рідкісне.

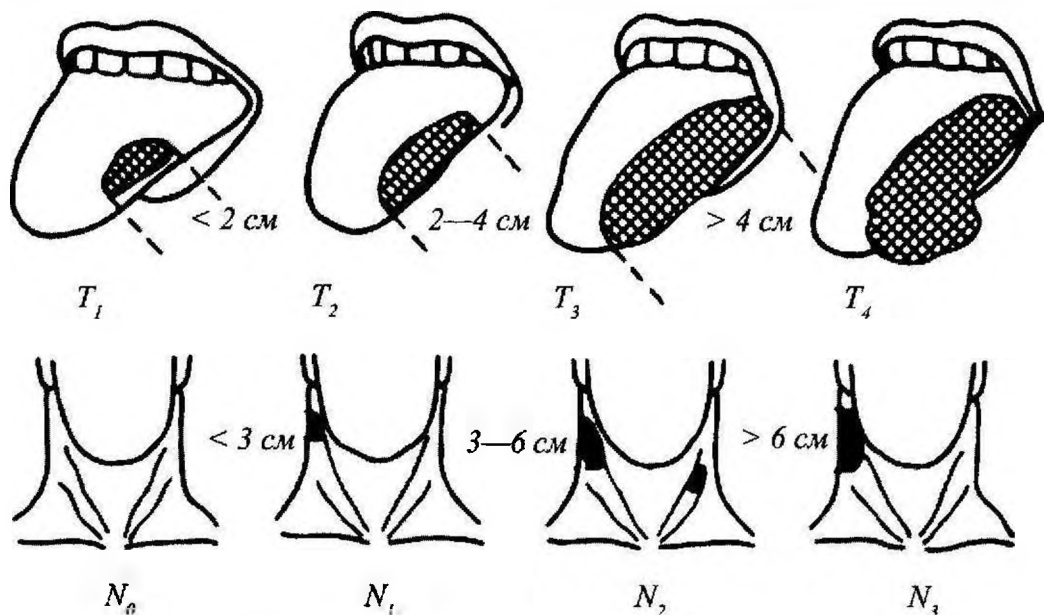
Регіонарними лімфатичними вузлами для такої локалізації вважають підпідборідні, піднижньощелепні, заглоткові, верхні глибокі шийні.

Найчастіше, особливо у хворих на рак кореня язика (до 70 %), уражується ланцюжок глибоких шийних лімфатичних вузлів.

**Класифікація раку слизової оболонки порожнини рота за системою TNM** (див. с. 133—133, мал. 4).

**Клінічна картина.** Клінічна картина раку слизової оболонки порожнини рота і язика переважно визначається локалізацією процесу, характером росту пухлини і стадією її розвитку.

Виділяють три клінічні періоди розвитку раку порожнини рота (за Л.І. Пачесом):



Мол. 4. Анатомічна класифікація стадій раку язика

I — початковий період (бідний на симптоми): на слизовій оболонці з'являються невеличкі вузлики, тріщини, виразки, червоні або білі плями. Незабаром виникають біль, гіперсалівація, неприємний запах із рота;

II — розгорнутий період: унаслідок вторинних супутніх запальних змін у хворих виникає сильний біль з іррадіацією, утруднюється мовлення. Пацієнти відмовляються від їжі, у них порушується сон, посилюється їхорозний запах із рота;

III — період запавненості захворювання: ракова пухлина швидко поширюється, процес перебігає винятково агресивно. З'являються виразки. Відзначають розпад, постійну кровоточивість із пухлинної тканини. Зменшується рухливість язика, розвивається контрактура (тризм). Можливі аспірація інфікованою слиною і харчовими масами, розвиток ускладнень із боку органів дихання. Досить швидко наростає виснаження хворих.

У найближчі 2—3 міс. від появи перших ознак захворювання у хворого збільшуються регіонарні лімфатичні вузли. Віддалені метастази трапляються досить рідко. Найнесприятливішою локалізацією вважають рак кореня язика, дна порожнини рота (особливо задніх відділів), слизової оболонки ретромоларної ділянки. Для цих локалізацій характерні більш ранне, часто двобічне або перехресне метастазування і зловісніший перебіг захворювання.

**Діагностика.** Кваліфіковані профілактичні огляди лікарями всіх спеціальностей, особливо стоматологами, ретельне обстеження, диспансеризація і лікування хворих із передпухлинними захворюваннями сприяють профілактиці і ранній діагностиці пухлин слизової оболонки порожнини рота.

Пухлини в ранніх стадіях можна виявити під час ретельного огляду. Застосування стоматоскопії на стадії  $T_0$  поліпшує результативність обстеження. Для уточнення характеру патологічного процесу виконують фарбування слизової оболон-

ки толудиновим синім. Зона злоякісної пухлини забарвлюється у яскраво-синій колір, на відміну від нормальної тканини і зони лейкоплакії. Із забарвленої ділянки беруть біопсію тканин для морфологічного дослідження.

Дно порожнини рота, щоку, язик досліджують методом бімануальної пальпації. Якщо пухлина локалізується в ділянці кореня язика, необхідно виконати ларингоскопію, під час якої можна встановити характер поширення процесу на ротоглотку й надгортанник. За підозри на проростання злоякісної пухлини на прилеглі кісткові тканини потрібно здійснити рентгенологічне дослідження.

Вирішальна роль у діагностиці раку належить морфологічним дослідженням — цитологічному (дослідження мазків-відбитків, пунктатів лімфатичних вузлів) і гістологічному.

**Диференціальну діагностику** здійснюють із:

- передраковими захворюваннями;
- неспецифічними запальними процесами;
- хронічними виразками;
- сифілісом;
- туберкульозом;
- актиномікозом;
- аберагнтним зобом кореня язика.

**Лікування.** Перед початком спеціального лікування потрібно провести санацію порожнини рота. Метод лікування залежить від локалізації, ступеня поширеності, морфологічної форми пухлини, загального стану хворого.

Найкращі результати отримують у разі комбінованого лікування, що включає передопераційний курс променевої терапії (I етап) з наступним електрохірургічним видаленням опроміненої пухлини (II етап) і лімфаденектомією.

**Методика лікування раку язика.** Перед лікуванням раку I і II стадій передніх двох третин язика спочатку проводять дистанційну  $\gamma$ -терапію (СВД 40—45 Гр) у поєднанні з близькофокусною рентгенотерапією (сумарна доза 40—60 Гр). Через 3—4 тиж. (після стихання явищ променевого спітеліту і повної реалізації ефекту променевої терапії) виконують половинну електрорезекцію язика (при II стадії). У разі регіонарних метастазів виконують верхню шийну ексцизію (у хворих на рак передньої третини язика) або фасціальньо-футлярне вирізання клітковини ший за Пачесом.

Під час лікування раку III стадії проводять дистанційну  $\gamma$ -терапію 40—45 Гр, яку можна поєднувати із близькофокусною рентгенотерапією (передні відділи язика) або внутрішньотканинною  $\gamma$ -терапією. Потім виконують розширену операцію з електрорезекцією усіх уражених тканин після попереднього перев'язування артерій язика (або зовнішньої сонної артерії) й одночасну операцію Крайля.

Для хіміотерапії (особливо ефективна регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія) застосовують метотрексат, блеоміцин, комплексні сполуки платини, адриабластин.

Хворим на рак язика IV стадії показане паліативне променеве лікування, часом — регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

Під час лікування раку кореня язика внаслідок складного анатомічного розташування пухлини перевагу віддають дистанційній  $\gamma$ -терапії, СВД до 70 Гр.

Принципи лікування раку слизової оболонки інших відділів порожнини рота такі самі, що й раку язика, однак з деякими особливостями: оперативне лікування раку цієї локалізації вважають малоперспективним.



Для лікування рецидивів раку язика і слизової оболонки порожнини рота останнім часом усе частіше застосовують метод кріодеструкції.

**Реабілітація.** Радикальне лікування раку слизової оболонки порожнини рота і язика супроводжується значною травматизацією, що призводить до порушення процесу ковтання й артикуляції (мовлення). Тому дуже актуальним є питання відновного лікування, адекватної пластики післяопераційних дефектів тканин. Після комбінованого лікування з проведенням операції Крайля спостерігають стійку втрату працездатності. Хворих направляють на МСЕК для встановлення групи інвалідності.

**Прогноз.** Особливості прогнозу залежать від стадії захворювання, анатомічної форми й гістологічної структури пухлини, виду і своєчасності лікування. Найнесприятливіший прогноз у хворих на рак задньої половини порожнини рота і язика в разі інфільтративних форм поширених новоутворень. У I—II стадіях і при локалізації пухлини в передніх відділах язика виліковуються 50—75 % хворих. Кращі результати дає комбінований метод лікування.

### 10.3. ПУХЛИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Пухлини слинних залоз становлять близько 6 % усіх пухлин людини, але в стоматологічній онкології — досить значну частку. Пухлини можуть розвиватися як у великих (привушні, піднижньощелепні, під'язикові), так і в малих слинних залозах слизової оболонки порожнини рота — ділянки щік, м'якого і твердого піднебіння, ротоглотки, дна порожнини рота, язика, губ. Найчастішими є пухлини слинних залоз епітеліального генезу.

#### 10.3.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Серед усіх пухлин слинних залоз найпоширенішими є плеоморфні (поліморфні) аденоми або «змішані» пухлини (до 60 %). На мукоепідермоїдні й ациноклітинні пухлини припадає 10 % випадків.

**Плеоморфна аденома** — найпоширеніша епітеліальна пухлина слинних залоз, становить понад 50 % пухлин цієї локалізації. Майже у 90 % випадків локалізується у привушній залозі найчастіше в осіб віком понад 40 років, але може спостерігатися в будь-якому віці. Жінок уражує у 2 рази частіше, ніж чоловіків. Росте повільно (10—15 років). Пухлина являє собою вузол округлої або овальної форми, іноді горбистої, еластичної консистенції розміром до 5—6 см, оточений тонкою капсулою.

**Мономорфна аденома** — рідкісна доброякісна пухлина (1—3 %). Найчастіше локалізується в привушній залозі. Росте повільно, має вигляд інкапсульованого вузла округлої форми, діаметром 1—2 см, м'якої або дещо щільної консистенції, біло-рожевого, інколи коричнюватого кольору.

**Оксифільна аденома** (онкоцитوما) утворена з великих еозинофільних клітин із дрібною зернистістю цитоплазми.

**Аденолімфома** серед мономорфних видів аденоми займає особливе місце. Відносно рідкісна пухлина, локалізується майже завжди в привушних залозах і переважно в чоловіків літнього віку. Являє собою чітко відмежований вузол діаметром

до 5 см, сірувато-білого кольору, часточкової будови з безліччю дрібних або великих кіст.

**Мукоепідермоїдна пухлина** — новоутворення, що характеризується подвійним диференціюванням клітин — в епідермоїдні й слизоутворювальні. Виникає в осіб будь-якого віку, частіше у жінок, переважно у привушній залозі, рідше — в інших залозах. Втрата здатності до слизоутворення — показник низького диференціювання пухлини. Може мати виражений інвазивний ріст і давати метастази. Цю пухлину деякі дослідники називають мукоепідермоїдним раком.

**Ацинозно-клітинна пухлина** — досить рідкісна пухлина, що може розвиватися в осіб будь-якого віку і мати будь-яку локалізацію. Особливість пухлини — здатність до метастазування за відсутності морфологічних ознак злості.

**Диференціально-діагностичні ознаки** доброякісності пухлин слинних залоз: тривалій (іноді протягом десятків років) період розвитку; іноді досягають досить значних розмірів, але ніколи не порушують функцію лицевого нерва; не проростають у шкіру і не втрачають рухливості.

**Лікування.** Основний метод лікування — хірургічний. Лікування при поліморфних аденомах, з огляду на схильність їх до рецидивування, має деякі особливості. Очікувальна тактика небезпечна, враховуючи досить високу ймовірність малігнізації.

### 10.3.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Злості пухлини слинних залоз становлять до 2 % усіх пухлин і близько 17 % усіх новоутворень слинних залоз. Найчастіше уражуються привушні залози (56,5 %), залози твердого й м'якого піднебіння (26 %), піднижньощелепні слинні залози (10 %), дрібні слинні залози щік і язика (близько 10 %). Деякі автори вважають, що привушні слинні залози уражуються у 90 % випадків. Пухлини слинних залоз спостерігають переважно в осіб віком від 30 до 60 років.

#### **Класифікація злостіх пухлин слинних залоз**

- I. Карциноми.
  1. Аденокістозна карцинома (циліндрома).
  2. Аденокарцинома.
  3. Епідермоїдна карцинома (плоскоклітинний рак).
  4. Недиференційована карцинома.
  5. Карцинома в поліморфній аденомі (злостісна змішана пухлина).
- II. Неепітеліальні пухлини.
- III. Некласифіковані пухлини.
- IV. Родинні ситуації.

#### **Класифікація злостіх пухлин слинних залоз за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

##### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для раку великих слинних залоз: привушної, піднижньощелепної і під'язикової. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

**Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами слинних залоз є шийні лімфатичні вузли.

**T — первинна пухлина**

|          |                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| $T_1$    | Пухлина до 2 см у найбільшому розмірі без екстрапаренхіматозного поширення    |
| $T_2$    | Пухлина 2—4 см у найбільшому розмірі без екстрапаренхіматозного поширення*    |
| $T_3$    | Пухлина з екстрапаренхіматозним поширенням*                                   |
| $T_{4a}$ | Пухлина поширюється на шкіру, нижню щелепу, вушний канал або лицевий нерв     |
| $T_{4b}$ | Пухлина поширюється на основу черепа, крилоподібні пластини або сонну артерію |

*Примітка:* \* — екстрапаренхіматозним поширенням є клінічні чи макроскопічні дані інвазії шкіри, м'яких тканин, кістки або нерва, окрім тих, що зазначені в  $T_{4a}$  і  $T_{4b}$ .

**N — регіонарні лімфатичні вузли**

|       |                                                                                                                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $N_1$ | Метастazi в одному гомолатеральному лімфатичному вузлі до 3 см у найбільшому розмірі                                                                                                                   |
| $N_2$ | Метастazi в одному гомолатеральному лімфатичному вузлі до 6 см у найбільшому розмірі, або численні метастazi в гомолатеральних лімфатичних вузлах, жоден з яких не перевищує 6 см у найбільшому вимірі |
| $N_3$ | Метастazi в лімфатичних вузлах понад 6 см у найбільшому розмірі                                                                                                                                        |

**M — віддалені метастazi**

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| $M_0$ | Відсутні віддалені метастazi |
| $M_1$ | Наявні віддалені метастazi   |

**Групування за стадіями**

|            |             |             |       |
|------------|-------------|-------------|-------|
| Стадія I   | $T_1$       | $N_0$       | $M_0$ |
| Стадія II  | $T_2$       | $N_0$       | $M_0$ |
| Стадія III | $T_3$       | $N_0$       | $M_0$ |
|            | $T_{1-2-3}$ | $N_1$       | $M_0$ |
| Стадія IVA | $T_{1-2-3}$ | $N_2$       | $M_0$ |
|            | $T_{4a}$    | $N_{0-1-2}$ | $M_0$ |
| Стадія IVB | $T_{4b}$    | Будь-яке N  | $M_0$ |
|            | Будь-яке T  | $N_3$       | $M_0$ |
| Стадія IVC | Будь-яке T  | Будь-яке N  | $M_1$ |

**Клінічна картина.** Симптоматика пухлин слинних залоз вирізняється значною різноманітністю, що залежить від характеру пухлини, її гістологічної будови і стадії розвитку. Загальними симптомами для всіх злоякісних пухлин слинних залоз є швидкий ріст, біль або відчуття дискомфорту, проростання в прилеглі тканини й гілки лицевого нерва, метастазування.

Основними ознаками малігнізації є прискорення темпів росту пухлини, виникнення відчуття дискомфорту, а іноді й досить інтенсивного болю з іррадіацією у вухо чи скроню, поява інфільтративного росту й обмеження рухливості пухлини; парез гілок лицевого нерва з паралічем м'язів з відповідного боку обличчя; контрактура жувальних м'язів, порушення акту жування і ковтання; збільшення регіонарних лімфатичних вузлів.

Клінічні особливості, характерні для *мукоепідермоїдних й ациноклітинних пухлин*: ранні стадії мукоепідермоїдних пухлин перебігають безсимптомно впродовж 3 років; клінічна картина мукоепідермоїдної пухлини спочатку нагадує клінічну картину поліморфної аденоми; мукоепідермоїдні пухлини супроводжуються болем, мають щільну консистенцію, болючі під час пальпації, при ураженні шкіри можливе утворення нориць: пухлини містять епідермоїдні й слизопродукуючі клітини, кількість яких залежить від ступеня диференціювання.

*Аденокістозну карциному (циліндрому)* діагностують у 13 % хворих зі злоякісними пухлинами слинних залоз, частіше в малих слинних залозах (50 %), однаково часто в чоловіків і жінок. Іноді перебіг подібний до перебігу змішаних пухлин. Поліморфну аденому, циліндрому і мукоепідермоїдну пухлину макроскопічно розрізнити майже неможливо. Аденокістозні карциноми схильні до переважно гематогенного метастазування (40—45 %) у легені, кістки.

Серед злоякісних пухлин слинних залоз *аденокарцинома* трапляється дуже часто. Уже на початкових стадіях розвитку пухлина набуває щільної консистенції, безболісна, без чітких контурів, з обмеженою рухливістю; з ростом пухлини з'являються біль, інфільтрація прилеглих тканин, контрактура жувальних м'язів, парез лицевого нерва, гіперемія шкіри. Пухлина метастазує в регіонарні шийні лімфатичні вузли, іноді в легені, кістки.

*Плоскоклітинний рак (епідермоїдна карцинома)* за клінічною картиною подібний до аденокарциноми слинної залози.

**Діагностика.** *Найвірогідніший критерій злоякісності пухлини слинної залози — морфологічна верифікація процесу.* Перевагу віддають цитологічному дослідженню пунктату пухлини й секрету ураженої залози. Гістологічне дослідження можливе після видалення пухлини або біопсії в разі проростання її за межі залози з ураженням шкіри. Для діагностики і диференціальної діагностики застосовують сіялографію, рентгенографію кісток лицевого черепа, ультразвукові й радіонуклідні методи дослідження (сканування слинних залоз), КТ.

**Диференціальну діагностику** слід проводити з доброякісними пухлинами слинних залоз, кістами, запальними процесами, туберкульозом, актиномікозом.

**Лікування** переважно комбіноване.

Етап I — передопераційний курс дистанційної  $\gamma$ -терапії СВД 45—50 Гр, за наявності регіонарних метастазів у поля опромінення включають і зони метастазування.

Етап II — через 3—4 тиж. після променевої терапії виконують оперативне втручання — паротидектомію (без збереження гілок лицевого нерва) з фасціаль-

но-футлярним вирізанням клітковини ший з боку ураження одним блоком зі слинною залозою (у разі множинних або шийних метастазів, що не зміщуються, виконують операцію Крайля).

При задавнених пухлинах слинних залоз показані паліативна променева терапія (до 70 Гр на курс) і хіміотерапія (у тому числі внутрішньоартеріальна).

**Прогноз** несприятливий, лікуванню піддаються лише 20—25 % злоякісних пухлин слинних залоз. Віддалені наслідки лікування злоякісних пухлин піднижньощелепної слинної залози гірші, ніж наслідки лікування пухлин привушної залози.

### ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Алгоритм діагностики раку порожнини рота.
  - А. Анамнез, огляд, пальпація, стоматоскопія, біопсія.
  - В. Огляд, пальпація, стоматоскопія, КТ, визначення пухлинних маркерів.
  - С. Огляд, стоматоскопія, КТ, МРТ, визначення пухлинних маркерів.
  - Д. Анамнез, огляд, пальпація, біопсія кісткового мозку.
  - Е. Огляд, пальпація, аналіз крові, КТ, визначення пухлинних маркерів.
2. Діагноз раку слизової оболонки порожнини рота має бути обов'язково підтверджений:
  - А. Біопсією із цитологічним або гістологічним дослідженням.
  - В. Рентгенографією голови, дослідженням онкомаркерів.
  - С. КТ і МРТ лицевого черепа.
  - Д. Стоматоскопією і дослідженням онкомаркерів.
  - Е. Дослідженням онкомаркерів і КТ.
3. Оптимальний метод лікування раку губи  $T_1N_0M_0$ :
  - А. Близькофокусна рентгенотерапія.
  - В. Резекція нижньої губи.
  - С. Дистанційна телегамматерапія.
  - Д. Регіонарна поліхіміотерапія.
  - Е. Комбіноване лікування.
4. Які гістологічні форми раку губи діагностують найчастіше?
  - А. Плоскоклітинний незроговілий.
  - В. Залозистий.
  - С. Базально-клітинний.
  - Д. Персеподібно-клітинний рак.
  - Е. Дрібноклітинний рак.
5. Який стандартний метод лікування місцево-поширеного раку язика?
  - А. Комбінована терапія: опромінення + радикальна операція.
  - В. Кріотерапія + опромінення + гормонотерапія.
  - С. Комбінована терапія: опромінення + хіміотерапія.
  - Д. Симптоматична терапія.
  - Е. Комбінована терапія: опромінення + операція + вакцинотерапія.
6. Який найважливіший додатковий метод дослідження у діагностиці пухлин слинних залоз?
  - А. Цитологічний.
  - В. Ізотопний.
  - С. Ультразвуковий.
  - Д. Сіалотомографія.
  - Е. Термовізіографія.

**Відповіді:** 1 — А; 2 — А; 3 — В; 4 — А; 5 — А; 6 — А.

### ПУХЛИНИ ШИЇ

#### 11.1. ПУХЛИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

##### 11.1.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**Фолікулярна аденома** становить 15—20 % вузлових еутиреоїдних утворень щитоподібної залози, частіше спостерігається в осіб молодого віку. Джерелом формування аденоми слугують фолікулярні А-клітини (частіше) і В-клітини. Виділяють трабекулярну (ембріональну), мікрофолікулярну (фетальну), нормофолікулярну (просту) і макрофолікулярну (колоїдну) форми аденоми. Фолікулярну аденому, що розвивається з В-клітин, називають онкоцитною (оксифільною аденомою, що утворена з клітин Гюртле—Ашкеназі, або пухлиною Лангханса). Серед інших варіантів фолікулярної аденоми виділяють гіперфункціональну (токсичну), гіалінову трабекулярну і атипову (гіперцелюлярну) аденому. Оксифільна (В-клітинна) аденома характеризується більш агресивним перебігом і деякими авторами розглядається як потенційно злоякісна (підтверджується під час планового гістологічного дослідження в 10—35 % спостережень).

**Клінічна картина і діагностика.** Вузол округлої форми, з чіткими контурами, рівною, гладенькою поверхнею, еластичної або щільноеластичної консистенції, зміщується під час ковтання.

Для діагностики важливе значення мають результати УЗД з тонкоголковою аспіраційною поліпозиційною біопсією і цитологічним дослідженням матеріалу. Під час радіонуклідного сканування зазвичай виявляють «холодний» вузол. Рівень трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ) і тиреотропного гормону (ТТГ) у нормі. З часом приблизно у 10 % хворих аденома стає гіперфункціональною.

**Лікування** хірургічне. У зв'язку зі складністю диференціальної діагностики з фолікулярною аденокарциномою у разі термінового гістологічного дослідження багато авторів вважають виправданою гемітиреоїдектомію. Це виключає необхідність виконання більш ризикованої повторної операції в разі отримання результатів планового гістологічного дослідження, що підтверджують злоякісний характер пухлини. Завдяки цьому кількість інтраопераційних ускладнень вдається звести до мінімуму.

**Каротидна хемодектوما** розвивається з каротидного гломуса (каротидного тільця, каротидного параганглію), який частіше розташовується в ділянці розгалуження загальної сонної артерії. На думку більшості дослідників, каротидний гломус виконує роль хеморецептора — інформатора ЦНС про хімічні зміни в крові. Найчастіше пухлину діагностують у жінок віком 20—50 років.

Виділяють ангіоматозну, альвеолярну, змішану й атипичну форми хемодектоми. Злоякісну хемодектому спостерігають у 15–20 % хворих. Критерієм злоякісності є поява рецидивів і метастазів. Морфологічні ознаки не завжди характерні.

**Клінічна картина.** Пухлини переважно бувають однобічними, збільшуються повільно. Симптоматика зазвичай бідна, єдиною скаргою найчастіше є наявність пухлини, рідше — біль голови, запаморочення або короткотривале знепритомнення у разі натискання на пухлину.

Хемодектома розташовується під груднинно-ключично-соскоподібним м'язом у місці розгалуження загальної сонної артерії. Її характерними рисами є зміщення в горизонтальному напрямку і відсутність зміщення у вертикальному, неможливість відсунути пухлину від пульсуючої судини. Критерієм злоякісності хемодектоми (15–20 %) є швидкий ріст, інфільтрація прилеглих тканин, поява метастазів і рецидивів після хірургічного лікування.

**Діагностика.** Рідкісність захворювання і мізерна кількість симптомів свідчать про складність діагностики. Правильний діагноз встановлюють у 10–40 % хворих. Застосовують пункційну біопсію із цитологічним дослідженням пунктату і ангіографію. Правильне встановлення діагнозу дасть можливість направити хворого в спеціалізовані лікувальні заклади, які займаються судинною хірургією.

**Лікування** хірургічне. Показник післяопераційної летальності сягає 35 %. Це пояснюється тим, що у переважної більшості хворих відокремити пухлину від загальної або внутрішньої сонної артерії неможливо. Операцію необхідно проводити лише у спеціалізованих закладах.

Променева терапія і хіміотерапія із застосуванням протипухлинних препаратів ефекту не дають.

**Тиреотоксична аденома, або хвороба Пламмера** — доброякісне онкологічне захворювання щитоподібної залози, що характеризується підвищеним рівнем тиреоїдних гормонів унаслідок підвищеної продукції їх клітинами аденоми. При цьому в організмі утворюється надмірна кількість гормонів  $T_3$  і  $T_4$  і відзначається дефіцит ТТГ, які регулюють нормальну діяльність щитоподібної залози. Захворювання частіше трапляється в регіонах із дефіцитом йоду у воді. На відміну від еутиреоїдного вузлового зоба аденома переважно має невеликий розмір — 2–3 см. Зазвичай розвивається один вузол, проте іноді трапляються і багатовузлові варіанти.

Основною причиною тиреотоксичної аденоми вважають мутацію гена, що кодує рецептор до ТТГ.

**Клінічна картина** подібна до проявів дифузного токсичного зоба: зменшується маса тіла, з'являється задишка, загальна слабкість, сонливість, порушується серцебиття (синусова тахікардія, іноді миготлива аритмія), спостерігається непереносимість спеки.

Вирізняється більш повільним розвитком захворювання, менше вираженим впливом на серцево-судинну систему і виникає у пацієнтів старшого віку. Зміни з боку очей і шкіри — офтальмопатія і дермопатія — не характерні.

**Діагностика.** Під час фізикального обстеження визначають вузол в одній із часток щитоподібної залози. Виконують УЗД і радіоізотопне сканування залози.

Під час лабораторного дослідження зазвичай визначають підвищений уміст  $T_3$  на тлі майже нормального рівня  $T_4$  і різко зниженого ТТГ. Іноді спостерігають підвищення рівня йоду, зв'язаного з білками. Проби з  $T_3$  і тиреолібериним негативні.

Тонкогोलкова біопсія малоінформативна, тому не завжди можна визначити ймовірну відсутність малігнізації аденоми.

**Лікування** хірургічне. При тиреотоксикозі тяжкого перебігу перед операцією застосовують лікування тиреостатиками. Пацієнтам віком понад 40 років зазвичай використовують радіоактивний йод ( $^{131}\text{I}$ ) або ін'єкції етилового спирту безпосередньо в ділянку аденоми під контролем УЗД (алкоголізація).

### 11.1.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**Епідеміологія.** Найвищі показники захворюваності зареєстровано на Гаваях — 11,9 % на 100 тис. населення на рік серед жінок, 4,5 % на 100 тис. населення серед чоловіків, найнижчі — у Польщі — 1,4 і 0,4 на 100 тис. населення відповідно.

За даними канцер-реєстру України за 2012 р. захворюваність на злоякісні новоутворення щитоподібної залози становила 6,6 % на 100 тис. населення. Найвищі показники захворюваності зареєстровано у м. Києві — 14,0 %, у Київській — 12,3 %, Херсонській — 9,3 %, Черкаській — 9,1 % областях. Найнижчі — у Закарпатській — 1,0 %, Івано-Франківській — 1,7 %, Чернівецькій — 2,2 %.

Показник смертності від раку щитоподібної залози (РЩЗ) в Україні за 2012 р. становив 340 осіб або 0,7 % на 100 тис. населення, при цьому у дітей до року — 7,5 %. Кількість уперше виявлених хворих під час профілактичних оглядів з кожним роком збільшується і у 2008 р. становила близько 37 %. Кількість хворих, охоплених спеціальним лікуванням, зростає: більше ніж 50 % хворих отримують комбіноване або комплексне лікування, при цьому кількість пацієнтів, які отримали тільки хірургічне лікування, протягом останніх 6 років зменшилася. Свідченням цього є зниження показника смертності від РЩЗ.

Останніми роками намітилася тенденція щодо підвищення показника захворюваності на РЩЗ, особливо у дітей.

#### **Етіопатогенез і фактори ризику**

1. *Дисгормональні порушення щитоподібної залози, пов'язані з гіперпродукцією ТТГ унаслідок йододефіциту.*

2. *Іонізуюче опромінення (рентгенівське,  $\gamma$ -промені).* В осіб молодого віку підвищений ризик розвитку РЩЗ, особливо папілярного. Ризик розвитку раку після опромінення ший становить 5—10 %, у 25 % опромінених пальпаторно виявляють ті чи інші зміни у залозі, при цьому пухлини часто мультицентричного характеру, ростуть повільно.

3. *Спадкова схильність.* Медулярний рак може виникати спонтанно або як прояв медулярної ендокринної неоплазії II типу (МЕН II) — синдрому, який характеризується наявністю медулярної карциноми щитоподібної залози, феохромоцитом та гіперпаратиреозу. Папілярний або медулярний рак щитоподібної залози може бути проявом синдрому множинних гамартом.

4. *Вік понад 40 років.* Пік захворюваності реєструється у віці 60—80 років, становлячи 10—12 випадків на 100 тис. населення на рік.

5. *Запальні та онкологічні захворювання грудних залоз і статевих органів.*

6. *Схильність, пов'язана зі статтю* (за даними канцер-реєстру України жінки хворіють частіше, ніж чоловіки — 4—5:1).



Злоякісні пухлини щитоподібної залози слід віднести до дисгормональних. Визначено зв'язок їх із гіперфункцією передньої частки гіпофіза. Підвищений вміст ТТГ у крові — важливий етіологічний і патогенетичний фактор розвитку пухлини цього органа. Намірною кількістю ТТГ у крові стимулює проліферацію епітелію щитоподібної залози, яка зазвичай є компенсаторною, але іноді може стати незворотною.

### **Передракові захворювання і стани**

1. Вузловий еутиреоїдний зоб в ендемічних регіонах.
2. Дифузна та вузлова гіперплазія щитоподібної залози.
3. Доброякісні пухлини (папілярна, фолікулярна, парафолікулярна, трабекулярна аденома, аденоматоз) щитоподібної залози.

### **Морфогенез**

#### ***А. Епітеліальні пухлини.***

1. Рак з А-клітин — найпоширеніша пухлина:
  - папілярна аденокарцинома (70 % випадків);
  - фолікулярна аденокарцинома (20 %);
  - недиференційований рак (2 %).
2. Рак із В-клітин трапляється дуже рідко.
3. Рак із С-клітин:
  - медулярний рак (5—10 %);
  - плоскоклітинний рак (1—3 %).

**Б. Неепітеліальні пухлини щитовидної залози** трапляються рідко, клінічно не відрізняються від інших форм раку.

**Метастазування.** Характер метастазування РЩЗ залежить від гістологічного типу пухлини. Папілярна аденокарцинома у 50 % випадків метастазує в регіонарні лімфатичні вузли і дуже рідко — в легені, шкіру, кістки тощо. Фолікулярна аденокарцинома часто метастазує гематогенно, особливо в кістки. Метастази фолікулярної карциноми трапляються рідше, ніж при папілярному раку. Недиференційований рак — найагресивніша форма РЩЗ. Характеризується швидким локорегіонарним і гематогенним поширенням. Медулярний рак частіше уражує медіастинальні і шийні лімфатичні вузли, які іноді звапнюються. Гематогенна дисемінація розвивається у пізні терміни.

Анатомічну класифікацію стадій раку щитовидної залози показано на мал. 5.

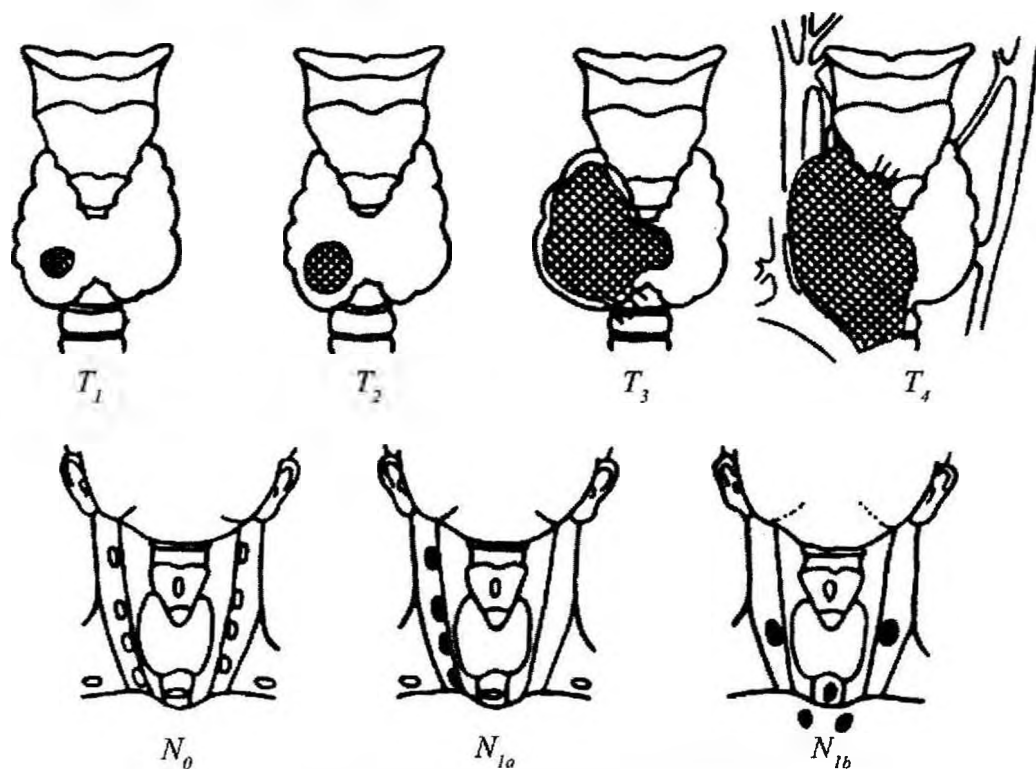
### **Класифікація раку щитоподібної залози за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу, що дає можливість визначити тип пухлини.

#### **Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами щитоподібної залози є вузли ший і верхнього переднього середостіння.



Мал. 5. Анатомічна класифікація стадій раку щитоподібної залози

| <i>Папілярний, фолікулярний і медулярний рак</i> |                                                                                  |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub>                                   | Пухлина менша ніж 2 см, обмежена щитоподібною залозою                            |
| T <sub>2</sub>                                   | Пухлина розміром 2—4 см, обмежена щитоподібною залозою                           |
| T <sub>3</sub>                                   | Пухлина більша ніж 4 см або мінімальне проростання                               |
| T <sub>4</sub>                                   | Уражені підшкірна жирова клітковина, гортань, трахея, стравохід, поворотний нерв |
| T <sub>4b</sub>                                  | Уражені передхребтова фасція, судини середостіння, сонна артерія                 |
| <i>Недиференційований (анapластичний) рак</i>    |                                                                                  |
| T <sub>4a</sub>                                  | Пухлина обмежена щитоподібною залозою                                            |
| T <sub>4b</sub>                                  | Пухлина проростає капсулу                                                        |
| <i>Усі типи раку</i>                             |                                                                                  |
| N <sub>1a</sub>                                  | VI рівень — ураження лімфатичних вузлів ший                                      |
| N <sub>1b</sub>                                  | Інші регіонарні лімфатичні вузли                                                 |
| M <sub>1</sub>                                   | Найвнш віддалені метастази                                                       |

#### Групування за стадіями

Окреме групування за стадіями рекомендується для папілярного, фолікулярного, медулярного і недиференційованого раку.

## Папілярний і фолікулярний рак

До 45 років

|           |            |            |                |
|-----------|------------|------------|----------------|
| Стадія I  | Будь-яка T | Будь-яка N | M <sub>0</sub> |
| Стадія II | Будь-яка T | Будь-яка N | M <sub>1</sub> |

## Папілярний, фолікулярний і медулярний рак

45 років і старші

|            |                                                  |                                 |                |
|------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Стадія I   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1a</sub>                 | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVA | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1b</sub>                 | M <sub>0</sub> |
|            | T4a                                              | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVB | T4b                                              | Будь-яка N                      | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVC | Будь-яка T                                       | Будь-яка N                      | M <sub>1</sub> |

## Недиференційований (анapластичний) рак

|            |                 |            |                |
|------------|-----------------|------------|----------------|
| Стадія IVA | T <sub>4a</sub> | Будь-яка N | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVB | T <sub>4b</sub> | Будь-яка N | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVC | Будь-яка T      | Будь-яка N | M <sub>1</sub> |

## Прогностичні групи раку щитоподібної залози

**Дуже низький ризик:** уніфокальна пухлина (одновузлова) T<sub>1</sub> < 1 см N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, не поширюється за межі капсули щитоподібної залози, сприятливий гістологічний тип (класичний фолікулярний варіант папілярної карциноми).

**Низький ризик:** T<sub>1</sub> > 1 см, або T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, або мультифокальна T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

**Високий ризик:** T<sub>3</sub> чи будь-яке T, N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>.

**Фактори ризику при папілярному раку** (підвищують ризик рецидиву і смерті):

- вік понад 40 років;
- величина пухлини більше ніж 5 см;
- екстракапсулярне поширення;
- клінічні прояви (захриплість, дисфагія);
- наявність віддалених метастазів;
- відсутність захоплення <sup>131</sup>I клітинами залишкової пухлини;
- субтотальна резекція щитоподібної залози при пухлинах більше ніж 1,5 см;
- призначення тиреоїдних гормонів без <sup>131</sup>I у післяопераційний період.

**Фактором ризику при фолікулярному раку** є інвазія у судини. При цьому 5-річна виживаність становить 35 %.

**Клінічна картина.** Клінічні прояви РЩЗ дуже різноманітні і залежать переважно від морфологічної будови пухлини. Першим клінічним проявом папілярного РЩЗ часто можуть бути метастази в лімфатичні вузли ший, причому величина

метастазів збільшується у 10 разів швидше, ніж первинне вогнище в залозі. Такий рак часто називають прихованим (аберантним).

Клінічно єдиним проявом фолікулярної аденокарциноми є пухлина, яка дуже повільно збільшується. Така форма РЩЗ тривалий час не відрізняється від вузлового зоба. З урахуванням рідкісного метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (2—10 %) цю форму називають «латентним» раком, або локальним клінічним варіантом. Найпоширеніша дисемінація (гематогенна) — у легені, печінку, кістки.

Медулярний РЩЗ належить до апудом, оскільки С-клітини виробляють катехоламіни і є представниками APUD-системи. Часто виникає в регіонах, ендемічних щодо йододefіцитного зоба.

Недиференційований (анapластичний) РЩЗ діагностують переважно в осіб літнього і старечого віку. У анамнезі багатьох хворих з цією формою раку є тривале захворювання на зоб. Часто пухлина утворена з кількох вузлів, які зливаються в єдиний конгломерат без чітких меж. Перебіг пухлинного процесу дуже агресивний. Він швидко прогресує, інфільтруючи прилеглі анатомічні структури, спричинює багато ускладнень: захриплість, дисфагію, дисфонію, дизартрію, ядуху, компресійний синдром, а також загальні порушення: загальну слабкість, підвищення температури тіла, зменшення маси тіла тощо. Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли спостерігається в 70 % випадків.

**Діагностика.** Клінічна діагностика РЩЗ ґрунтується на даних анамнезу:

- терміни появи пухлини в залозі;
- зміна темпів росту пухлини;
- асиметричність ураження;
- зміна сферичності контурів залози;
- щільність пухлини.

Для аденоми щитоподібної залози зазвичай характерна куляста форма пухлини. Злоякісне новоутворення проростає в тканину залози і втрачає свою сферичність. Виникнення пухлинного вузла в здоровій тканині є підставою запідозрити його злоякісний характер, особливо в осіб віком понад 40 років.

Інструментальну діагностику проводять шляхом оцінювання результатів:

- ультразвукової ехографії, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ ділянки ший;
- радіонуклідних методів: скінтиграфії щитоподібної залози та інших органів у разі підозри на наявність метастазів;
- тестів функції щитоподібної залози (визначення гормонів сироватки крові —  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ; вмісту кальцитоніну);
- цитологічного дослідження пунктатів із використанням тонкоіголкової пункційної аспіраційної біопсії; тотальної ексцизії вузла, який дав сумнівний результат при тонкоіголкової пункційній аспіраційній біопсії.

**Лікування проводять** згідно з вітчизняними стандартами.

**А.** При папілярному і фолікулярному РЩЗ:

- стадія I —  $T_1N_0$  — хірургічне лікування: гемітиреоїдектомія;
- стадія II—IV —  $T_{2-4}N_0M_0$  — хірургічне лікування: тиреоїдектомія з радіойодотерапією, супресивною гормонотерапією;
- стадія II—IV —  $T_{1-4}N_1M_{0-1}$  — хірургічне лікування: тиреоїдектомія + фасціально-фулярна шийна лімфодисекція або операція Крайля з радіойодотерапією (доза 1,8—4,7 ГБк  $^{131}I$ , внутрішньовенно); замісна гормонотерапія.

**Б. При медулярному РЩЗ:**

- стадія  $T_1N_0M_0$  — гемітиреоїдектомія, променева терапія;
- стадія II—IV —  $T_{2-4}N_{0-1}M_{0-1}$  — тиреоїдектомія + фасціальна-футлярна шийна лімфодисекція або операція Крайла; променева терапія — дистанційна  $\gamma$ -терапія на зону первинного вогнища і регіонарні лімфатичні вузли: РВД — 2 Гр, СВД — 40 Гр.

**В. При недиференційованому РЩЗ:**

- хірургічне лікування: тиреоїдектомія + фасціальна-футлярна шийна лімфодисекція або операція Крайля (при  $N_1$ ); променева терапія — дистанційна  $\gamma$ -терапія на зону первинного вогнища та регіонарні лімфатичні вузли: РВД — 2 Гр, СВД — 40 Гр; ад'ювантна хімотерапія з використанням доксорубіцину, блеомицину, цисплатину і терапії супроводу.

Особливості гормонотерапії: гормонотерапія L-тироксинам 2,8 мкг/кг — у віці 21—40 років, 2,6 мкг/кг — у віці 42—60 років, 2,4 мкг/кг — після 60 років (під контролем ТТГ сироватки крові).

**Реабілітація.** Більшість хворих, прооперованих з приводу РЩЗ, потребують відновного лікування і тривалої замісної гормонотерапії. МСЕК повинна враховувати сприятливий прогноз при диференційованих формах РЩЗ. Більшість хворих молодого віку залишаються працездатними. Під час експертизи працездатності слід враховувати стать, вік, стадію захворювання, морфологічну структуру пухлини, метод проведеного лікування, характер ускладнень, супутні захворювання і професію хворого.

**Прогноз** значною мірою залежить від гістологічної будови і гістогенетичної належності пухлини, ступеня поширення процесу, віку хворого і його статі. Більш позитивні результати спостерігають у хворих із диференційованими раковими пухлинами, утвореними з А- і В-клітин, причому фолікулярна аденокарцинома злоякісніша, ніж папілярний рак. У хворих на медулярний рак прогноз гірший, аніж при папілярній і фолікулярній аденокарциномі. Надзвичайною злоякісністю відрізняються недиференційовані (анapластичні) види раку. Майже всі хворі з недиференційованим видом раку помирають протягом року, причому показник смертності вищий у чоловіків порівняно з жінками. У хворих віком понад 40 років прогноз гірший порівняно з хворими молодого віку.

## 11.2. ПУХЛИНИ ГОРТАНІ

### 11.2.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГОРТАНІ

До облігатних видів передраку гортані належать папілома (у дорослих), пахідермія, дискератози (лейкоплакія, лейкокератоз). Факультативні види передраку представлені контактною фібромою, рубцевими процесами після хронічних специфічних інфекцій (туберкульозу, сифілісу, склерому) і опіків.

**Папілома** становить 40—58 % доброякісних пухлин гортані. Улюбленою локалізацією є голосові складки, але пухлина може розташовуватись у будь-якій ділянці слизової оболонки. Ураження може бути одиничним або множинним. Першим клінічним проявом захворювання зазвичай буває порушення голосоут-

ворення (фонації). Наростання захриплості, наявність прожилок крові в мокротинні та утруднене дихання — непрямі ознаки малігнізації процесу, частота якої становить 3—20 %.

**Пахідермія** — гіперплазія слизової оболонки гортані. Процес локалізується поблизу голосових відростків хрящів або в міжчерпакуватій ділянці і рідко — на вестибулярних і голосових складках у вигляді патологічного утворення, що нагадує бородавчасті розростання рожевого кольору.

**Дискератози.** Лейкоплакія слизової оболонки гортані має вигляд довгастої білої плями з нерівною поверхнею, що локалізується на голосових складках. Вогнище ураження зазвичай невеликого розміру, з нерівною ворсинчастою поверхнею, сірувато-білого кольору.

**Фіброма** — одинична пухлина округлої форми з гладенькою поверхнею, що локалізується в передній третині голосової зв'язки. Колір пухлини сірувато-білий або рожевий. За наявності в новоутворенні великої кількості розширених кровоносних судин (ангіофіброма) — колір інтенсивно-червоний, іноді із синюшним відтінком. Лікування хірургічне.

**Контактна фіброма** розвивається у курців унаслідок підвищеного голосового навантаження і хронічного запалення. Частіше розвивається у чоловіків. Являє собою симетричне пухлинне ураження в задніх відділах голосових зв'язок. Постійна травматизація призводить до виразки пухлини та розростання грануляцій.

**Лікування** облігатних видів передраку полягає в ендоларингеальному видаленні утворень. У разі поширеного процесу вдаються до ларингофісурії з наступним кріовпливом, лазеродеструкцією або електрокоагуляцією патологічного вогнища.

### 11.2.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГОРТАНІ

Розвиток раку гортані значною мірою пов'язаний із попередніми захворюваннями.

**Епідеміологія.** Злоякісні новоутворення гортані за частотою розвитку є лідером серед пухлин голови та шиї. У США щороку реєструється близько 12 тис. нових випадків раку гортані, показник смертності становить близько 4200 осіб на 100 тис. населення. У структурі онкологічних захворювань рак гортані становить 1—5 % усіх злоякісних новоутворень і 40—60 % пухлин ЛОР-органів.

За даними канцер-реєстру України у 2008 р. показник захворюваності на злоякісні новоутворення гортані становив 5,6 випадку (або 2569 осіб) на 100 тис. населення. Найвищі показники захворюваності спостерігаються у Сумській — 7,5, Харківській — 7,3, Кіровоградській — 6,7 областях, найнижчі зареєстровано в м. Києві — 3,0, у Луганській — 4,2 і Черкаській — 4,3 областях.

В Україні у 2008 р. показник смертності від раку гортані становив 3,4 на 100 тис. населення (або 1584 осіб), при цьому протягом року з моменту діагностики померли 30,3 % пацієнтів. Кількість уперше виявлених хворих під час профілактичних оглядів незначна — у 2008 р. становила близько 12,3 %. Кількість хворих, охоплених спеціальним лікуванням, поступово зростала і у 2008 р. становила 80 %. Тільки 30—36 % хворих отримували комбіноване або комплексне лікування, при цьому кількість пацієнтів, яким провели тільки хірургічне лікування,

протягом останніх 6 років зменшилася до 18 %. Чоловіки хворіють у 16—20 разів частіше, аніж жінки. Пухлини виникають переважно в осіб віком понад 40 років. Пік захворюваності у чоловіків припадає на вік 60—69 років. Найчастіше уражується надзв'язковий відділ гортані (44,4—70 %). Пухлини підзв'язкового відділу трапляються дуже рідко (0,1—2,8 %).

#### **Етіологія і фактори ризику злоякісних пухлин гортані.**

1. *Професійні шкідливості* (велике мовленнєве навантаження, тривалий контакт із продуктами переробки нафти, фенольними смолами, сажею).
2. *Куріння і зловживання алкоголем*. Ризик розвитку пухлини різко підвищується у курців зі стажем 15—20 років.
3. *Інші пухлини голови та шиї в анамнезі*.
4. *Запиленість і загазованість виробничих приміщень*.
5. *Іонізуюче опромінювання*.
6. *Чоловіча стать* (90 % випадків карциноми гортані).
7. *Вік понад 55 років*.
8. *Расові особливості*. Темношкірі хворіють частіше за світлошкірих.
9. *Дефіцит у продуктах харчування вітамінів, особливо вітаміну А*.

**Передракові захворювання.** Фоновим процесом, що передує розвитку пухлини, є хронічний гіперпластичний ларингіт.

1. **Облігатні преканцерози:** папілома, папіломатоз гортані, лейкоплакія, пахідермія.

2. **Факультативні преканцерози:** фіброми, кісти, хронічний ларингіт тощо.

**Морфологія.** Переважна більшість злоякісних пухлин гортані — це різного ступеня диференційований плоскоклітинний рак (95 %). Залозистий рак становить 2 %, базально-клітинний — 2 %, інші форми — 1 % випадків.

**Метастазування.** Регіонарні метастази при раку гортані виявляють у 35—60 % хворих. До процесу залучаються лімфатичні вузли переважно верхньої та середньої груп глибокого яремного ланцюга, рідше метастази виявляють у піднижньощелепній ділянці і нижньому полюсі привушних слинних залоз. Частота метастазування визначається локалізацією пухлинного ураження, клініко-анатомічною формою росту (екзофітний, ендофітний, змішаний) та ступенем диференціювання пухлини. Характерна риса раку надзв'язкового відділу гортані — часте лімфогенне метастазування (верхні й середні глибокі яремні лімфатичні вузли). Ураження регіонарного лімфатичного апарату спостерігають у 35,9—62 % випадків, при цьому можливе двобічне метастазування. Метастазування раку середнього відділу гортані спостерігається відносно рідко (0,4—8 %). Для раку цієї локалізації регіонарними лімфатичними вузлами є середні глибокі яремні вузли. Лімфогенне метастазування раку підзв'язкового відділу спостерігають у 5—12 % хворих. Регіонарні лімфатичні вузли для карциноми цієї локалізації — передтрахейні, передгортанні і нижня глибока група яремних вузлів. Метастази можуть також виникати в навколотрахейних і загруднинних лімфатичних вузлах. Гематогенне метастазування в легені, плевру, середостіння, печінку спостерігають в 1—9 % випадків. Ризик віддаленого метастазування підвищується за наявності множинних регіонарних метастазів ( $N_{2-3}$ ).

# Міжнародна класифікація раку гортані за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

## Правила класифікації

Класифікація стосується тільки раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

| <i>Надзв'язкова частина</i> |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub>              | Одна анатомічна ділянка, нормальна рухливість                                                                                                                                                                   |
| T <sub>2</sub>              | Залучена слизова оболонка кількох анатомічних ділянок надзв'язкової, або зв'язкової ділянки, або ділянки позанадзв'язкової частини, без фіксації                                                                |
| T <sub>3</sub>              | Обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок або інвазією задньої ділянки гортанного хряща, переднадгортанною тканиною; ерозія щитоподібного хряща                                                           |
| T <sub>4a</sub>             | Проростання щитоподібного хряща, трахеї, м'яких тканин ший, глибоких/зовнішніх м'язів язика, стрічкоподібних м'язів, щитоподібної залози, стравоходу                                                            |
| T <sub>4b</sub>             | Передхребтовий простір, структури середостіння, сонна артерія                                                                                                                                                   |
| <i>Зв'язкова частина</i>    |                                                                                                                                                                                                                 |
| T <sub>1</sub>              | Обмежена голосовими зв'язками, нормальна рухливість                                                                                                                                                             |
| T <sub>2</sub>              | Над- і підзв'язкова частини, обмежена рухливість                                                                                                                                                                |
| T <sub>3</sub>              | Фіксація голосових зв'язок                                                                                                                                                                                      |
| T <sub>4a</sub>             | Проростання щитоподібного хряща, трахеї, м'яких тканин ший, глибоких/зовнішніх м'язів язика, стрічкоподібних м'язів, щитоподібної залози, стравоходу                                                            |
| T <sub>4b</sub>             | Передхребтовий простір, структури середостіння і оболонка сонної артерії                                                                                                                                        |
| <i>Підзв'язкова частина</i> |                                                                                                                                                                                                                 |
| T <sub>1</sub>              | Обмежена підзв'язковою частиною                                                                                                                                                                                 |
| T <sub>2</sub>              | Поширюється на голосові зв'язки з нормальною/обмеженою рухливістю                                                                                                                                               |
| T <sub>3</sub>              | Фіксація голосових зв'язок                                                                                                                                                                                      |
| T <sub>4a</sub>             | Проростання перснеподібного та/або щитоподібного хряща, трахеї, глибоких/зовнішніх м'язів язика, стрічкоподібних м'язів, щитоподібної залози, стравоходу                                                        |
| T <sub>4b</sub>             | Передхребтовий простір, структура середостіння, оболонка сонної артерії                                                                                                                                         |
| <i>Усі частини</i>          |                                                                                                                                                                                                                 |
| T <sub>is</sub>             | Рак <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                              |
| N <sub>0</sub>              | Відсутні метастази в лімфатичні вузли                                                                                                                                                                           |
| N <sub>1</sub>              | Одиничний лімфатичний вузол на боці ураження, менший ніж 3 см                                                                                                                                                   |
| N <sub>2</sub>              | (a) Одиничний лімфатичний вузол на боці ураження, менший ніж 6 см<br>(b) Множинні лімфатичні вузли на боці ураження, менші ніж 6 см<br>(c) Лімфатичні вузли з обох боків, на протилежному боці, менший ніж 6 см |
| N <sub>3</sub>              | Лімфатичні вузли більші ніж 6 см                                                                                                                                                                                |
| M <sub>0</sub>              | Відсутні віддалені метастази                                                                                                                                                                                    |
| M <sub>1</sub>              | Є віддалені метастази                                                                                                                                                                                           |



## Групування за стадіями

|            |                 |                 |       |
|------------|-----------------|-----------------|-------|
| Стадія 0   | $T_0$           | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія I   | $T_1$           | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія II  | $T_2$           | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія III | $T_1, T_2$      | $N_1$           | $M_0$ |
|            | $T_3$           | $N_0, N_1$      | $M_0$ |
| Стадія IVA | $T_1, T_2, T_3$ | Будь-яка N      | $M_0$ |
|            | $T_4$           | $N_0, N_1, N_2$ | $M_0$ |
| Стадія IVB | $T_4$           | Будь-яка N      | $M_0$ |
|            | Будь-яка T      | $N_1$           | $M_0$ |
| Стадія IVC | Будь-яка T      | Будь-яка N      | $M_1$ |

**Клінічна картина** раку гортані залежить від локалізації пухлини та її поширення.

Новоутворення верхнього відділу гортані (надзв'язкова ділянка) тривалий час можуть не турбувати хворого, що часто призводить до запізнілої діагностики захворювання. Першими клінічними симптомами є відчуття дискомфорту під час ковтання, поперхування, дисфагія, оталгія, що іррадіює. Рідше до процесу залучаються голосові зв'язки (захриплість) і підзв'язковий відділ гортані. У початковий період захворювання під час ларингоскопії на гортанній поверхні надгортаника, вестибулярних або черпакувато-надгортанних зв'язках визначається дещо піднятий або горбистий обмежений інфільтрат.

Основним раннім симптомом раку середнього відділу гортані (ділянка голосових зв'язок) є прогресуюча захриплість аж до афонії. У разі екзофітного росту пухлини на голосових складках з'являються утворення переважно у вигляді сопочка біло-рожевого кольору, які зовні можуть нагадувати папілому, фіброму, поліп або гіперкератоз. При інфільтративному рості видно стовщену гіперемійовану, обмежено рухому або нерухому голосову зв'язку.

Провідний симптом раку підзв'язкового відділу гортані — порушення повітропрохідності, тому для новоутворень цієї локалізації характерний тривалий безсимптомний перебіг. Під час ларингоскопії в підзв'язковому відділі виявляють гладенький або горбистий інфільтрат, іноді з виразкою. Лімфогенне метастазування спостерігають у 5—12 % хворих. До процесу залучаються регіонарні лімфатичні вузли — передтрахейні, передгортанні і нижня глибока група яремних вузлів. Метастази можуть також виникати в паратрахеальних і загруднинних лімфатичних вузлах.

Зі збільшенням пухлини у хворих з'являються загальні для всіх локалізацій раку гортані симптоми: кашель з великою кількістю мокротиння, іноді з домішкою крові, гнильний запах з рота (виразка і інфікування пухлини), біль з одного боку з іррадіацією у вухо, наростання дихальної недостатності, пов'язаної з обтурацією дихальних шляхів. При місцево-поширеному пухлинному процесі змінюється конфігурація хрящів гортані, уражуються стравохід, щитоподібна залоза, шкіра передньої поверхні шії.

**Діагностика.** Діагноз встановлюють на підставі результатів клінічного обстеження та інструментального дослідження. Клінічне обстеження включає: ретельне збирання анамнезу, зовнішній огляд (форма і контури шії, ступінь активних

рухів гортані), пальпацію гортані (симптом крепітації, зміна конфігурації хрящового скелета, ригідність шитопід'язикової мембрани) і регіонарних лімфатичних вузлів. Провідну роль у діагностиці відіграють інструментальні методи: непряме обстеження з допомогою дзеркал, фіброскопічна ларингоскопія, пряма ларингоскопія, мікроларингоскопія, рентгенографія гортані, КТ. Обстеження завершується біопсією пухлини з наступним цитологічним і морфологічним дослідженням.

**Лікування.** Поверхневий рак, обмежений вільним краєм голосової зв'язки, або *carcinoma in situ*, може бути видалений шляхом обмеженої резекції або лазерного видалення.

При пухлинах гортані I—II стадії методами вибору є променеве (СВД до 75 Гр) і хіміопроменеве лікування, яке дає можливість зберегти фонацію. У разі неефективності другим етапом лікування радіорезистентних пухлин є хірургічне втручання (різні варіанти органозберігальних операцій), що виконують через 2—3 тиж. після променевої терапії. Профілактичне видалення шийних лімфатичних вузлів при раку гортані I—II стадії не проводять.

Лікування раку гортані III стадії переважно комбіноване (операція + променева терапія). Одночасно з первинним вогнищем опромінюють регіонарні лімфатичні вузли з обох боків шиї. Основними видами функціонально шадних операцій при раку гортані III стадії є атипові, розширені варіанти вертикальних і горизонтальних резекцій, а також субтотальна резекція гортані з одночасною реконструкцією.

Субтотальну резекцію з реконструкцією виконують при двобічному пухлинному ураженні із залученням до процесу передніх відділів голосових зв'язок, підзв'язкового відділу, нижньої частини фіксованого відділу надгортанника, передньої частини вестибулярних і голосових складок. Вільний відділ надгортанника, черпакувато-надгортанні складки і хрящі залишаються без змін.

Тактика лікування хворих із IV стадією раку гортані така, як і при раку гортані III стадії.

Радикальним хірургічним втручанням при поширеному раку гортані є ларингектомія.

При одиничних обмежено зміщених або множинних метастазах виконують операцію Крайля або фасціально-футлярні вирізання клітковини шиї в модифікації Пачеса. Особливістю виконання фасціально-футлярного вирізання клітковини при раку гортані є збереження анатомічної структури піднижньощелепної і підпідборідної ділянок (гортанний варіант).

Через 3—4 тиж. після операції проводять ад'ювантну променеву терапію (СВД 40—45 Гр). Опромінюють ложе видаленої гортані, шийні і лімфатичні вузли верхнього середостіння.

Нерезектабельні пухлини гортані лікують променевим (75 Гр) або хіміопроменевим методом. Хіміотерапію використовують як у комплексі з променевим і хірургічним лікуванням, так і як самостійний метод паліативного лікування. Для цього можна застосовувати блеоміцин, етопозид, цисплатин, 5-фторурацил у різних комбінаціях. Останнім часом обнадійливі результати отримано в разі використання схем із таксанами, а також таргетних препаратів.

Хворих із рецидивом раку гортані лікують хірургічним (ларингектомія) і комбінованими методами. Органозберігальні операції, спрямовані на збереження функ-

ції гортані, можливі за умови обмежених рецидивів і раніше проведеної променевої терапії в СВД, що не перевищує 50 Гр.

**Прогноз.** Проведення радикального лікування забезпечує 5-річну виживаність при I стадії в межах 80—93,7 %, при II — 55—78,7 %, при III — 49,2—67 %, при IV — до 35 %. Прогноз погіршується при низькодиференційованих пухлинах, інфільтративному рості пухлини, раку підзв'язкового відділу. Наявність регіонарних метастазів зменшує виживаність при хірургічному та комбінованому лікуванні у 2 рази.

**Профілактика:** своєчасне лікування хронічних запальних процесів і передпухлинних захворювань гортані, відмова від куріння, поліпшення умов праці осіб, які працюють із професійними шкідливостями.

## 11.3. ПУХЛИНИ ГЛОТКИ

### 11.3.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГЛОТКИ

До доброякісних пухлин глотки належать фіброма, папілома, волосатий поліп, ангиома, невринома, нейрофіброма, змішані пухлини, ліпома, кісти, заглотковий зоб тощо.

**Папілома** — зазвичай м'яка пухлина, розташована на м'якому піднебінні і піднебінних дужках, має невеликі розміри і, як правило, майже не турбує хворого. Найчастіше хворіють жінки віком 20—40 років.

**Ангиома** — частіше невеликих розмірів, іноді нагадує форму поліпа.

**Гемангиома** — синюшного або темно-фіолетового кольору, з широкою основою, частіше локалізується на м'якому піднебінні, піднебінних дужках, бічних і задній стінках глотки.

**Лімфангиома** — світло-жовта, зазвичай великих розмірів.

**Волосатий поліп** — уроджена пухлина, розміщується частіше на задній поверхні м'якого піднебіння або бічній стінці глотки.

**Лейкоплакія.** Під час огляду має вигляд обмеженої плями білястого забарвлення величиною до 1 см, майже не піднімається над поверхнею слизової оболонки. Найчастіше буває одиничною, хоча зрідка бувають і множинні лейкоплакії. Локалізується на язиці або слизовій оболонці щік. Вважається передраковим станом.

**Еритроплакія** — червонуватого кольору утворення, яке розташовується на слизовій оболонці ротової порожнини. Це так само одна з форм передраку.

**Кісти глотки** локалізуються в різних відділах глотки, частіше в мигдаликах. Справжні кісти вистелені епітелієм, зазвичай заповнені світлим слизистим вмістом.

**Клінічна картина.** У ранній стадії пухлини спостерігаються незначне утруднення носового дихання, дєртя в горлі, незначні катаральні явища. Надалі дихання через одну половину носа повністю припиняється і утруднюється через другу, з'являється гугнявість, змінюється голос, обличчя набуває вигляду аденоїдного. Найтяжчий симптом — періодична рясна спонтанна кровотеча, що зумовлює анемію і загальне ослаблення організму.

**Діагностика** здійснюється на підставі симптомів з урахуванням результатів ендоскопічного, рентгенологічного, ангиографічного і морфологічного дослідження.

**Лікування** хірургічне — видалення пухлини.

### 11.3.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГЛОТКИ

За даними канцер-реєстру України у 2008 р. показник захворюваності на злоякісні новоутворення глотки становив 4,4 випадку на 100 тис. населення (або 2012 осіб), при цьому чоловіки хворіють у 7—8 разів частіше, ніж жінки. Найвищі показники захворюваності у Хмельницькій і Закарпатській областях — 7, найнижчі зареєстровано у м. Севастополі — 2,1, у Донецькій області — 2,6 і в м. Києві — 2,7.

Відповідно показник смертності від раку глотки за той самий період становив 3,2 випадку на 100 тис. населення (або 1475 осіб), при цьому протягом 1-го року померло близько 50 % хворих.

Кількість уперше виявлених хворих під час профілактичних оглядів незначна і в 2008 р. становила близько 12,3 %, що свідчить про малосимптомний або безсимптомний перебіг хвороби. Кількість хворих, охоплених спеціальним лікуванням, поступово зростала і у 2008 р. становила 78 %; усього 14—15 % хворих отримували комбіноване або комплексне лікування, ще менше — 4,4 % — лише хірургічне.

#### Етіологія і фактори ризику

1. *Куріння.* Приблизно 90 % хворих на рак глотки вживають тютюн у тій чи тій формі. Окрім того, в осіб, які використовують жувальний тютюн, підвищений ризик розвитку раку ясен, щік і губ.

2. *Вживання міцних спиртних напоїв* (особливо для раку піднебінно-язикової дужки і задньої стінки глотки). Алкоголь так само подразливо впливає на слизову оболонку горла. Близько 3/4 хворих на рак глотки або ротової порожнини зловживають алкоголем. Поєднання куріння з надмірним уживанням алкоголю значно підвищує ризик розвитку раку глотки або ротової порожнини.

3. *Споживання гарячої та гострої їжі, дефіцит у раціоні вітамінів А, С, Е.*

4. *Споживання консервованих продуктів і соленої риби, багатой на канцерогенні нітрозоаміни* (особливо для раку носоглотки).

5. *Тривале подразнення слизової оболонки ротоглотки зубними протезами* спричинює розвиток передракових захворювань і раку слизової оболонки ротової порожнини, ротоглотки.

6. *Виробничі канцерогени — контакт із формальдегідом і пилом деревини* (особливо для носо- і гортаноглотки).

7. *Расова належність.* Ризик розвитку раку носоглотки вищий у представників монголоїдної раси, особливо у вихідців з Південного Китаю, ескімосів і полінезійців. Підвищений ризик зберігається у дітей емігрантів у першому поколінні.

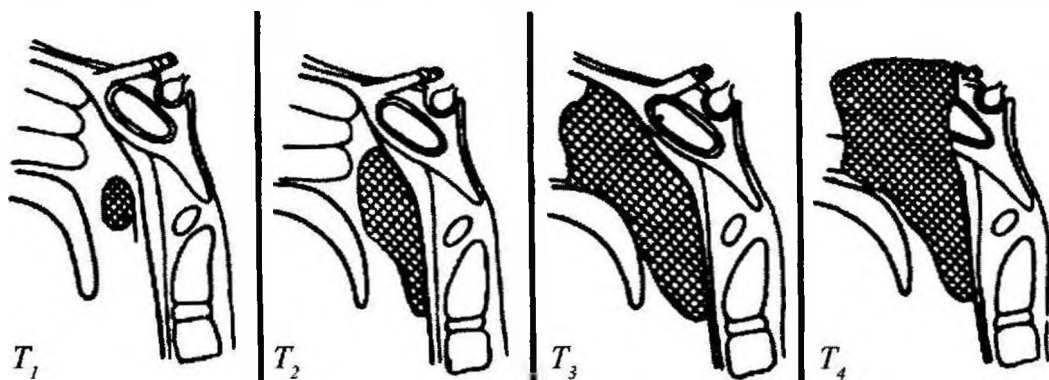
8. *Генетичні порушення, особливо дефекти системи імуністосумісності HLA.*

9. *Стать.* На рак глотки чоловіки хворіють у 3—4 рази частіше, ніж жінки, за винятком раку перснеподібної ділянки гортаноглотки, ризик захворювання на який вищий у жінок.

10. *Вік.* Для носоглотки показник захворюваності починає зростати у віці 20—24 роки і досягає максимуму у віці 45—54 роки. Для гортаноглотки і ротоглотки — відповідно 40 і 60 років.

11. *Іонізаційне опромінення.*

12. *Інфікування вірусом Епштейна—Барр — у разі раку носоглотки і вірусом папіломи людини — у разі раку ротоглотки (понад 50 % випадків).*



Мал. 6. Схема росту пухлин глотки

13. Імунодефіцитні стани (наявність ВІЛ/СНІДу, хронічної вірусної та бактеріальної інфекції, тривале вживання імунодепресантів — глюкокортикоїдів тощо).

14. Наявність інших пухлин голови та шиї в анамнезі.

15. Синдром Пламмера—Вінсона для гортаноглотки.

Схему росту злоякісних пухлин глотки наведено на мал. 6.

### Класифікація раку рото- і гортаноглотки за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація стосується тільки раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

| <b>Ротоглотка</b>            |                                                                                                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub>               | Пухлина менша ніж 2 см                                                                                                                  |
| T <sub>2</sub>               | Пухлина розмірами 2 — 4 см                                                                                                              |
| T <sub>3</sub>               | Пухлина більша ніж 4 см                                                                                                                 |
| T <sub>4a</sub>              | Глотка (глибокі/зовнішні м'язи язика, медіальні крила, тверде піднебіння, нижня щелепа)                                                 |
| T <sub>4b</sub>              | Бічні крилоподібні м'язи, крила основної кістки, бічна поверхня носоглотки, основа черепа, сонна артерія                                |
| <b>Гортаноглотка</b>         |                                                                                                                                         |
| T <sub>1</sub>               | Пухлина менша ніж 2 см і одна анатомічна ділянка                                                                                        |
| T <sub>2</sub>               | Пухлина розмірами 2 — 4 см або більша ніж одна анатомічна зона                                                                          |
| T <sub>3</sub>               | Пухлина більша ніж 4 см або з фіксацією гортані                                                                                         |
| T <sub>4a</sub>              | Інвазія пухлини в щитоподібний/персноподібний хрящ, під'язикову кістку, щитоподібну залозу, стравохід, центральну частину м'яких тканин |
| T <sub>4b</sub>              | Інвазія пухлини в передхребетову фасцію, сонну артерію, структури середостіння                                                          |
| <b>Рото- і гортаноглотка</b> |                                                                                                                                         |
| N <sub>1</sub>               | Одиничний лімфатичний вузол на боші ураження, менший ніж 3 см                                                                           |

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| N <sub>2</sub> | Одиничний лімфатичний вузол на боці ураження, 3 — 6 см |
| N <sub>3</sub> | Метастаз у лімфатичні вузли розміром понад 6 см        |
| M <sub>0</sub> | Віддалені метастази відсутні                           |
| M <sub>1</sub> | Наявні віддалені метастази                             |

#### Групування за стадіями

|            |                                                  |                                                  |                |
|------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|
| Стадія 0   | T <sub>is</sub>                                  | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія I   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>                  | N <sub>1</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVA | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>4a</sub>                                  | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVB | T <sub>4b</sub>                                  | Будь-яка N                                       | M <sub>0</sub> |
|            | Будь-яка T                                       | N <sub>3</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVC | Будь-яка T                                       | Будь-яка N                                       | M <sub>1</sub> |

#### Злоякісні пухлини ротоглотки

**Епідеміологія.** У США щороку реєструється близько 5700 нових випадків раку ротоглотки у чоловіків та 1700 — у жінок. У Великій Британії кількість хворих чоловіків у 2007 р. становила 799, а жінок — 264. Порівняно з усіма злоякісними пухлинами глотки пухлини ротоглотки становлять 30—40 %. Останнім часом кількість хворих на рак порожнини рота і ротоглотки майже подвоїлася. Співвідношення чоловіків і жінок, які захворіли на рак ротоглотки, у світі становить 6:1.

**Морфологія.** Різні морфологічні варіанти злоякісних пухлин ротоглотки наведено у Міжнародній гістологічній класифікації пухлин порожнини рота і ротоглотки (Женева, 1974).

Переважає більшість злоякісних пухлин ротоглотки нагадує будову плоскоклітинного раку, який становить 95 % пухлин ротоглотки.

**Метастазування.** Ротоглотка багата на лімфатичні судини. Лімфа від кореня язика відтікає в глибокі шийні лімфатичні вузли, частіше ураження їх буває двобічним. Від піднебінних мигдаликів, піднебінних дужок і стінок глотки лімфу збирають заглоткові, а також верхні і середні латеральні глибокі шийні лімфатичні вузли; якщо пухлина не доходить до серединної лінії — ураження зазвичай одностороннє.

**Клінічна картина.** Близько 80 % хворих на злоякісні пухлини ротоглотки звертаються по медичну допомогу уже із задованими процесами III—IV стадії. Це пов'язано з безсимптомним перебігом хвороби, особливо при ураженні кореня язика, де пухлина часто розташовується під слизовою оболонкою і росте вглиб. Хворі на рак ротоглотки скаржаться на біль у горлі з іррадіацією у вухо на боці ураження пухлиною, зміну тембру голосу — симптом гарячої картоплини в роті, дисфагію через біль і порушення рухомості язика, відчуття об'ємного утворення в горлі або на шії. Часто першими проявами пухлин ротоглотки є метастази в лімфатичні вузли ший.

### Злоякісні пухлини гортаноглотки

**Епідеміологія.** У США щороку діагностується близько 2500 нових випадків захворювання на гортаноглоткову карциному, при цьому пік захворюваності припадає на вік 50—60 років. Високі показники захворюваності серед чоловіків реєструються в Індії, Бразилії, Центральній і Західній Європі і становлять 2,5 випадка на 100 тис. населення на рік. Нижчий показник захворюваності (до 0,5 випадка на 100 тис. населення) — серед чоловіків Східної Азії, Африки і Північної Європи. Найвищі показники захворюваності (від 8 до 15 осіб на 100 тис. населення) у Франції та Індії. У більшості країн світу показник захворюваності серед жінок невисокий (0,5 на 100 тис. населення). В Україні злоякісні пухлини гортаноглотки становлять близько 1 % всіх локалізацій і близько 25 % злоякісних пухлин глотки. Частіше хворіють особи віком 40—59 років. Співвідношення хворих чоловіків і жінок становить 6:1.

**Морфологія.** Серед злоякісних пухлин гортаноглотки переважає плоскоклітинний рак з ороговінням.

**Метастазування.** Основним шляхом метастазування є лімфогенний. Регіонарні метастази трапляються в латеральних глибоких лімфатичних вузлах ший, задньо-шийних і паратрахеальних. Часто першим уражується яремно-двочеревцевий лімфатичний вузол. Ризик лімфогенного метастазування залежить від локалізації та розмірів первинної пухлини: ураження грушоподібної пазухи становить 60 %, черпакувато-надгортанної складки — 55 %, стінок глотки — 75 %. Віддалені метастази виявляють у 20 % хворих, частіше — в легені, печінку, кістки, головний мозок.

**Клінічна картина.** Рак гортаноглотки належить до «німої зони», оскільки пухлина росте безсимптомно і в разі виявлення має характер місцево-поширеного раку. Перший симптом — об'ємне новоутворення на ший. У понад 50 % хворих першою ознакою є збільшені метастатичні лімфатичні вузли на ший (переважно верхні і середні яремні). Злоякісні пухлини гортаноглотки найчастіше виникають у грушоподібному синусі. Характерною для раку гортаноглотки є триада симптомів: біль у горлі, іррадіація у вухо, дисфагія. Виділяють дві групи симптомів: глоткові і гортанні.

Глотковими симптомами є: дертя в горлі, біль, що посилюється під час ковтання, дисфагія, відчуття стороннього тіла в горлі, гіперсалівація, виділення слини з прожилками крові при виразці і розпаді пухлини унаслідок травматизації харчовою грудкою.

Гортанними симптомами є: зміна голосу — захриплість, кашель, стеноз гортані внаслідок стиснення хрящів пухлиною. У пізній стадії розвивається аспіраційна пневмонія. Переважає інфільтративна форма раку з ростом пухлини в бік гортані.

**Діагностика.** Діагностичний алгоритм пухлин глотки включає:

- дані анамнезу та фізикального обстеження;
- непряму фаринголарингоскопію, фіброфаринголарингоскопію;
- УЗД ший, печінки;
- рентенографію/КТ з контрастуванням або без нього, МРТ, ПЕТ-КТ первинної пухлини для визначення поширеності процесу;
- КТ органів грудної клітки та черевної порожнини за показаннями;
- тест на вірус папіломи людини;

- ортопантомографію верхньої та нижньої щелепи;
- оцінювання стану функції ковтання і мовлення;
- як завершальний етап — морфологічну верифікацію процесу після біопсії.

**Лікування.** При I—II стадії застосовують променеву терапію і резекцію пухлини або кріодеструкцію, при III—IV стадії — хіміотерапію (комбінація препаратів платини, таксанів і 5-фторурацилу), променеву терапію — СВД 60—70 Гр, хірургічне лікування у вигляді комбінованих або розширених операцій з шийною лімфодиссекцією за наявності збільшених лімфатичних вузлів.

**Прогноз** залежить від термінів встановлення діагнозу і зазвичай несприятливий. При раку стінок глотки  $T_2$ — $T_3$  безрецидивна виживаність становить 35—50 %. Наявність метастазів у лімфатичні вузли зменшує 5-річну виживаність хворих. Більшість рецидивів спостерігається протягом перших двох років після відповідного лікування. У більшості хворих — високий ризик розвитку метакрионності пухлин.

#### Профілактика:

- відмова від шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем);
- організація профілактичних оглядів та диспансерне спостереження груп підвищеного ризику розвитку раку глотки;
- дотримання правил особистої гігієни;
- самообстеження слизової оболонки глотки на наявність ерозій, виразок;
- оздоровлення пацієнтів із передраковими захворюваннями.

### ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який із перерахованих нижче клінічних симптомів вважається типовим для ранніх стадій раку глотки?

- A. Дисфагія.
- B. Утруднене дихання.
- C. Неприємний запах із рота.
- D. Відчуття стороннього тіла в горлі.
- E. Збільшені шийні лімфатичні вузли.

2. Який гістологічний тип раку глотки трапляється найчастіше?

- A. Низькодиференційований.
- B. Плоскоклітинний.
- C. Анапластичний.
- D. Аденокарцинома.
- E. Лімфоєпітеліальний.

3. Який метод обстеження найдоступніший при раку глотки?

- A. КТ.
- B. Фаринголарингоскопія.
- C. МРТ.
- D. УЗД.
- E. Ортопантомографія щелепи.

4. Яке з перерахованих захворювань гортані є обов'язковим передраковим станом?

- A. Фіброма гортані.
- B. Лейкоплакія.
- C. Невринома гортані.
- D. Хронічний атрофічний ларингіт.
- E. Хронічний гіпертрофічний ларингіт.

5. Яка гістологічна форма злоякісної пухлини гортані найчастіша?

- A. Аденокарцинома.
- B. Недиференційований рак.
- C. Плоскоклітинний рак.
- D. Фібросаркома.
- E. Хондросаркома.

6. Який ранній симптом раку середнього відділу гортані?

- A. Кашель.
- B. Утруднене дихання.
- C. Кровохаркання.
- D. Захриплість.
- E. Дисфагія.

7. Який симптом вважається раннім при раку надгортанного відділу гортані?

- A. Дисфагія.
- B. Захриплість.
- C. Біль під час ковтання.



- D. Метастази в шийні лімфатичні вузли.  
E. Утруднене дихання.
8. Який інструментальний метод дослідження відіграє провідну роль у ранній діагностиці раку гортані?  
A. Рентгенографія.  
B. Ларингоскопія.  
C. УЗД.  
D. Радіоізотопна діагностика.  
E. КТ.
9. Яке дослідження дає змогу встановити остаточний діагноз раку гортані?  
A. Зовнішній огляд.  
B. Ларингоскопія.  
C. КТ.  
D. МРТ.  
E. Біопсія з морфологічним дослідженням.
10. Серед доброякісних пухлин щитоподібної залози найчастішими є:  
A. Аденоми.  
B. Фіброми.  
C. Тератоми.  
D. Гемангіоми.  
E. Лейоміоми.
11. Яка гістологічна форма РЩЗ найчастіша?  
A. Фолікулярна аденокарцинома.  
B. Папілярна аденокарцинома.  
C. Медулярний рак.  
D. Плоскоклітинний рак.  
E. Недиференційований рак.
12. При якому типі РЩЗ має значення визначення кальцитоніну?  
A. Медулярний.  
B. Фолікулярна аденокарцинома.  
C. Папілярна аденокарцинома.  
D. Плоскоклітинний рак.  
E. Недиференційований рак.
13. Який симптом є найчастішим клінічним проявом РЩЗ?  
A. Біль.  
B. Дисфагія.  
C. Вузол у щитоподібній залозі.  
D. Захриплість.  
E. Утруднене дихання.
14. Який метод діагностики має найважливіше значення для верифікації діагнозу РЩЗ?  
A. УЗД.  
B. КТ.  
C. Радіоізотопне дослідження.  
D. Пункційна біопсія з морфологічним дослідженням.  
E. Термографія.
15. Який пухлинний маркер визначається при РЩЗ?  
A. PEA.  
B. Ca 15—3.  
C. Ca 125.  
D. Тиреоглобулін.  
E. Ca 19—9.
16. Який метод обстеження найприйнятніший для діагностики прихованого РЩЗ?  
A. Огляд і пальпація щитоподібної залози.  
B. Радіоізотопна діагностика щитоподібної залози.  
C. УЗД.  
D. Визначення рівня гормонів щитоподібної залози.  
E. Загальний аналіз крові.
17. Який метод лікування найефективніший при РЩЗ?  
A. Променева терапія.  
B. Гормонотерапія.  
C. Хірургічний.  
D. Імунотерапія.  
E. Хіміотерапія.

Відповіді: 1—Д; 2 — В; 3 — В; 4 — В; 5 — С; 6 — Д; 7 — А; 8 — В; 9 — Е; 10 — А; 11 — В; 12 — А; 13 — С; 14 — Д; 15 — Д; 16 — С; 17 — С.

### ПУХЛИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 12.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Доброякісні зміни грудних залоз — найпоширеніші захворювання у жінок різних вікових груп. На найбільшу увагу заслуговує висока частота поєднання дисгормональної патології грудних залоз із низкою гінекологічних захворювань і особливо з нейроендокринною патологією менструальної і репродуктивної функції.

До доброякісних пухлин грудної залози належать:

**Аденома грудної залози.** Пухлина являє собою проліферуючий залозистий компонент, обмежена вираженою капсулою, еластичної консистенції, з гладенькою поверхнею, не спаяна з прилеглими тканинами та шкірою. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Трапляється рідко, можна виявити під час вагітності.

**Аденома соска** — «квітучий папіломатоз соска». У протоках соска і навколососкової ділянці визначаються сосочкові проліферати циліндричного міоепітелію. Деякі ділянки пухлини нагадують склерозивний аденоз. Характерні серозні або серозно-кров'яністі виділення із соска, які можуть виразкуватися і покриватися кіркою. Пальпаторно в товщі соска визначається м'якоеластичний вузол. Прилеглі тканини, шкіра, регіонарні лімфатичні вузли до процесу не залучаються.

**Внутрішньопотокова папілома (хвороба Мінца)** характеризується спонтанними незначними серозно-геморагічними, геморагічними виділеннями із соска. Пальпаторно папіломи визначаються в ділянці грудного кружальця (ареоли). При натисканні із соска виділяється крапля кров'янистої рідини.

**Фіброаденома** містить сполучнотканинний і епітеліальний компонент, має чіткі контури, гладеньку поверхню, щільну консистенцію, не спаяна з прилеглими тканинами, шкірою, вільно зміщується в тканини грудної залози. Регіонарні лімфатичні вузли без змін.

**Філоїдна (листоподібна) пухлина** чітко окреслена, не спаяна з прилеглими тканинами, шкірою, досягає великих розмірів. Має горбисту поверхню, схильна до швидкого росту, здатна перетворюватися на злоякісну (за будовою нагадує саркому).

#### Фіброзно-кістозна мастопатія

Фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ) привертає особливу увагу, тому що в 50 % випадків у разі гістологічного дослідження операційного матеріалу РГЗ поєднується з ФКМ. Тобто морфофункціональні зміни в органі (мастопатія, особливо з атиповою проліферацією епітелію) можуть передувати розвитку РГЗ.

У репродуктивний період ФКМ поєднується з гінекологічною патологією з частотою, наведеною в табл. 9.

Таблиця 9. Частота поєднання ФКМ з гінекологічною патологією  
(за даними ДУ РОНЦ ім. Н.Н. Блохіна)

| Гінекологічна патологія            | Частота поєднання з ФКМ, % |
|------------------------------------|----------------------------|
| Гіперпластичні процеси ендометрія  | 60,5                       |
| Хронічний аднексит                 | 65,7                       |
| Дисфункція яєчників                | 74,2                       |
| Генітальний ендометріоз            | 85,7                       |
| Міома матки                        | 86,3                       |
| Синдром полікістозних яєчників     | 25                         |
| Нейрообмінно-ендокринний синдром   | 97,8                       |
| Дисфункціональні маткові кровотечі | 43,6                       |
| Доброякісні пухлини яєчників       | 69,0                       |

Корекція цих змін потребує ретельного вивчення не тільки стану грудних залоз, а й ендокринного статусу, функціональної активності та структурної повноцінності репродуктивної системи, обмінних процесів організму в цілому. Проблема ФКМ заслуговує на пильну увагу не тільки мамологів, а й гінекологів та ендокринологів.

**Патогенез.** У зв'язку з фізіологічними особливостями грудні залози жінки перебувають у стані постійної зміни процесів проліферації та інволюції, пов'язаної з фазами менструального циклу і відповідним їм різним рівнем статевих гормонів. Біль і нагрубання грудних залоз (масталгія і мастодинія) є клінічною маніфестацією дисгормональних змін в організмі.

При різних формах ФКМ зазвичай з'являються:

- абсолютна або відносна гестагенна недостатність;
- абсолютна або відносна гіперестрогенія;
- зниження або підвищення рівня гормонів аденогіпофіза;
- зміна співвідношення гонадотропних гормонів.

Встановлено основні механізми впливу естрогенів на проліферативну відповідь епітеліальних клітин альвеол, проток грудних залоз:

- пряма стимуляція через специфічні рецептори;
- негативний зворотний зв'язок через дистанційне управління інгібіторними факторами сироватки крові;
- непрямий механізм — синтез факторів росту, які впливають через аутокринні/паракринні механізми.

Клінічний досвід акушерів-гінекологів підтверджує досить часте поєднання ФКМ з дисфункціональними матковими кровотечами, безпліддям, міомою матки, ендометріозом, гіперпластичними процесами ендометрія, синдромом полікістозних яєчників, недостатністю лютеїнової фази тощо.

Однак для тканин — мішеней статевих гормонів має значення не абсолютна кількість гормонів у плазмі, навіть у вільній формі, а стан рецепторів статевих гормонів у тканині грудних залоз.

Очевидно, що після менопаузи проліферативні процеси в грудних залозах активніше перебігають у жінок, які народжували. Вагітність і лактація значно впли-

вають на біологічні характеристики тканини грудних залоз, оскільки саме ступінь її диференціювання визначає кількість естрогенних рецепторів і активність проліферативних процесів. Тривалі запальні захворювання жіночих статевих органів призводять до морфологічних змін у рецепторних структурах, що надалі може проявитися спотвореним сприйняттям тканинами гормонів крові.

До розвитку ФКМ призводить підвищений рівень пролактину, надмірна кількість якого може діяти на тканину грудних залоз як канцероген. Його високі концентрації впливають на секрецію і вивільнення гонадотропних гормонів, а також можуть інгібувати стероїдогенез у яєчниках. Гіперпролактинемія часто поєднується з гіперандрогенією і гіпотиреоїдними станами.

Порушення функції щитоподібної залози можуть вплинути на діяльність яєчників (зміна процесів овуляції, стероїдогенезу). Є переконливі дані про поєднання змін функції щитоподібної залози із різким зниженням рівня гормонів жовтого тіла. Відомий взаємозв'язок між активністю щитоподібної залози і тиреотропною та лютеотропною функцією гіпофіза. У більшості хворих із мастопатією зміна стану тиреотропної функції гіпофіза може спричинити пригнічення секреції лютеїнізуючого гормону і порушення оваріального циклу, що призводить до структурно-функціональної патології в грудних залозах.

На стан грудних залоз впливають фактори репродуктивного анамнезу (час початку статевого життя, кількість пологів, абортів, тривалість лактації). Відомо, що серед жінок, які з релігійних, етнічних міркувань не користуються контрацептивами і не ставляться до процедури абортів як до рутинної процедури, РГЗ трапляється вкрай рідко. За літературними даними, 3 аборти і більше в анамнезі збільшують ризик розвитку РГЗ в 3,5 раза.

Причиною мастодинії є не тільки порушення балансу естрогенів і прогестерону, а й локальна продукція простагландинів (ПГ). Під впливом надмірної кількості простагландину змінюються просвіт судин, проникність судинних клітин, порушуються гемодинаміка і водно-сольові співвідношення в тканині грудної залози. Рівень ПГ  $E_2$  у хворих із мастопатією в 7–8 разів вищий, ніж у здорових жінок.

Травми грудної залози потенційно небезпечні через розвиток злоякісного процесу; у кожній четвертій жінки вони передують раку цього органа.

У розумінні процесів фіброзно-кістозної трансформації грудної залози важливу роль відводять дієнцєфалогіпофізарній системі і корі головного мозку. У житті жінки має місце велика кількість різноманітних шкідливих впливів, що порушують цю струнку нейрогуморальну регуляцію (фрустраційні ситуації, особливості сексуального і репродуктивного анамнезу, перенесений фізичний або психічний стрес, травми, нейроінфекції, функціональні та органічні захворювання нервової системи). Під впливом гормональних відхилень порушуються процеси фізіологічної еволюції та інволюції грудних залоз, розвиваються вогнища патологічної проліферації епітелію. Накопичуючись протягом багатьох років, ці зміни призводять до мастопатії, а часом на їхньому тлі розвивається пухлинний процес.

Зв'язок ризику розвитку мастопатії і РГЗ під впливом екзогенних естрогенів, які застосовують у вигляді пероральних контрацептивів, нині вивчають досить широко.

**Класифікація і термінологія.** У літературі трапляється безліч термінів, що позначають різні форми і стадії дисгормональної гіперплазії: масталгія, мазоплазія, мастодинія, хвороба Мінца, фіброаденоматоз, мастопатія. Доцільно користуватися

міжнародною класифікацією гістологічних передпухлинних станів і пухлин грудної залози.

Клінічно найзручніше розрізняти дві форми мастопатії — дифузну і вузлову. Подібний розподіл передбачає і відповідну терапевтичну тактику.

**Дифузна мастопатія** клінічно проявляється болючим набряканням грудних залоз (мастодинія), яке може посилюватися в другій фазі менструального циклу, виділеннями із сосків (серозними, брудно-зеленими тощо). Під час пальпації грудних залоз визначаються груба часточковість, тяжистість і дрібна зернистість, виражені в одній або обох залозах. Зазначені симптоми при цій формі ФКМ можуть бути непостійними, з періодичним посиленням або зменшенням, особливо з початком менструацій. Дифузна мастопатія властива переважно жінкам молодого віку зі збереженою менструальною функцією.

**ФКМ з переважанням залозистого компонента (аденоз).** Морфологія цієї форми мастопатії відповідає високодиференційованій, неосумкованій гіперплазії часточок залози. Клінічно характеризується болючістю, нагрубанням, дифузним ущільненням частини або всієї грудної залози. Межі ущільнення плавно переходять у прилеглі тканини. Болючість і нагрубання посилюються в передменструальний період. Аденоз спостерігається у дівчат наприкінці періоду статевого дозрівання і в жінок на початку вагітності. Під час рентгенологічного дослідження визначають множинні тіні неправильної форми з нечіткими межами, які відповідають ділянкам гіперплазованих часток і часточок. Іноді в разі обширного процесу тіні поширюються на всю залозу.

**ФКМ з переважанням фіброзу.** Для цієї форми мастопатії характерні зміни міжчасточкової сполучної тканини, проліферація внутрішньопротокової тканини зі звуженням просвіту протоки залози аж до повної її облітерації. Клінічно характеризується болючістю, ущільненням під час пальпації, тяжистими ділянками. Фіброзні процеси переважають у жінок старшого, пременопаузального віку. Рентгенологічна картина: пласти щільних гомогенних ділянок з вираженими тяжами — вигляд матового скла.

**ФКМ з переважанням кістозного компонента.** Характеризується наявністю множинних кістозних утворень еластичної консистенції, добре відмежованих від тканини, прилеглої до залози. Клінічно проявляється болючістю, що посилюється перед менструацією. У період пременопаузи кісти утворюються у 25 % жінок, постменопаузи — у 60 %. Рентгенологічна картина характеризується великопетлистим малюнком із множинними просвітленнями діаметром від 0,3 до 0,6 см із чіткими контурами. Колір і консистенція кістозного вмісту різні. Рідина частково резорбується гістіоцитами. У 25 % випадків кісти кальцинуються. Кальцинація, як і кров'янистий вміст, вважається патогномонічною ознакою злоякісного процесу.

Дифузні форми мастопатії зазвичай представлені не одним компонентом, а комбінацією (змішана форма). При змішаній формі мастопатії спостерігаються гіперплазія часточок, склероз внутрішньочасточкової і міжчасточкової сполучної тканини, атрофія альвеол з розширенням проток і перетворення їх на кістозні утворення.

**Вузлова мастопатія** є наступною стадією захворювання. Характеризується появою постійних вогнищ ущільнення в одній або обох залозах, причому ці ущіль-

нення можуть бути поодинокими або множинними. Під час пальпації визначаються ущільнення без чітких меж, не спаяні зі шкірою, що збільшуються перед менструацією і зменшуються після неї. При цій формі ФКМ больовий синдром найбільш виражений, можлива іррадіація болю в плече, лопатку. Дуже рідко збільшуються пахвові лімфатичні вузли. Окрім ущільнень зберігаються ознаки дифузної мастопатії. Такі симптоми, як умбілікації, лимонної кірки, стовщення складки ареоли, утягнення соска, при ФКМ відсутні.

Морфологічно виділяють дві форми ФКМ: непроліферативну (ризик малігнізації 0,86 %) і проліферативну (при помірній ризик малігнізації — 2,34 %, при різко вираженій — 31,4 %). До власне передраку належать проліферативні форми мастопатії з гіперпластичними розростаннями епітелію і дисплазією.

**Діагностика.** Нині у світі для діагностики захворювань грудних залоз переважно використовують рентгенівську мамографію — плівкову (аналогову) або цифрову. У Європі та країнах Північної Америки цифрова мамографія поступово витісняє плівкову. Відповідно до рекомендації ВООЗ для діагностики РГЗ ранніх стадій достатнім є апарат, що дає змогу одержувати зображення з роздільною здатністю не менше ніж 20 пар ліній на 1 мм<sup>2</sup> для аналогових установок і 20 пікселів на 1 мм<sup>2</sup> — для цифрових. Апарати з меншою роздільною здатністю не придатні для ранньої діагностики утворень грудних залоз. Рентгенівська мамографія є золотим стандартом для діагностики РГЗ, оскільки має найвищу специфічність (понад 92 %). У розвинених країнах Європи всім жінкам віком понад 45 років проводять обов'язкову процедуру рентгенівської мамографії, що дало можливість значно знизити показник смертності від РГЗ.

**MPT-мамографія.** Для дослідження грудних залоз використовують MPT, у якому відсутнє рентгенівське випромінювання, проте цей метод більш високовартісний. Крім того, фізичні особливості MPT не дають змоги візуалізувати мікрокальцинати. MPT-дослідження грудних залоз повинно проводитися з використанням контрастної речовини. Сучасні апарати MPT при контрастуванні дають змогу зробити спектроскопію навіть підозрілих ділянок, досліджувати обмін окремих елементів, діагностувати злоякісне переродження на відносно ранніх етапах.

**Оптична мамографія.** Оптичні мамографи можна поділити на проєкційні і томографічні (див. також інтроскопію). У низці розроблюваних оптичних мамографів реалізовано функцію візуалізації просторових розподілів уведених люмінофорів, і такі апарати отримали назву «оптичні люмінесцентні мамографи». На сьогодні оптичні мамографи не поступаються прототипам і проходять клінічні випробування.

**Ультразвукову мамографію (УЗД)** використовують для діагностики різних захворювань грудних залоз, її широко застосовують у жінок молодого віку. Діагностичне значення УЗД часом буває не меншим від традиційного рентгенівського. Воно характеризується відсутністю шкідливих випромінювань (на відміну від рентгенографії), абсолютно безболісне. Дає змогу вільно отримувати зображення залози в різних проєкціях. Під час його проведення проглядаються кісти, доброякісні та злоякісні пухлини, різні види дисплазії. УЗД є як самостійним методом виявлення доброякісних і злоякісних утворень, так і додатковим, що його застосовують у поєднанні з рентгенівською мамографією, яку виконують у жінок молодого віку тільки в разі підозри на рак. Часом ультразвукографія перевершує мамографію — під час дослідження щільних грудних залоз у жінок молодого віку;

у жінок із ФКМ; під час виявлення кіст. Крім того, ультразвукові сканери використовують для динамічного спостереження за вже виявленими доброякісними новоутвореннями грудних залоз. Під час вагітності та в період годування груддю ультрасонографія є провідним методом дослідження грудних залоз.

Використання високочастотного датчика забезпечує достатню роздільну здатність для визначення утворень навіть малого розміру.

**Інвазивні методи дослідження.** Окрім скринінгового методу обстеження існують додаткові діагностичні методи, зокрема біопсія (пункція) грудної залози під рентгенівським та ультразвуковим контролем. Зазвичай пункція показана тим пацієнткам, у яких під час мамографії виявлено утворення. За наявності вузлових утворень грудної залози завжди показана біопсія. Виділяють кілька видів біопсії.

**Тонкоголкова аспіраційна біопсія** — найпростіший і найпоширеніший спосіб оцінювання пальпованого утворення в грудній залозі. Під час цієї процедури пацієнтка лежить на столі. Лікар, фіксуючи однією рукою підозрювану ділянку груді, іншою рукою направляє до неї тонку голку. Голка приєднана до шприца, яким аспірують зразки клітин або рідину з пухлини. Аспіраційна біопсія — швидкий і простий спосіб диференціювання кісти з рідиною від пухлини, що дає змогу уникнути більш інвазивних процедур.

**Трепанобіопсія** — тип біопсії, який використовують, якщо утворення в грудній залозі візуалізується на мамограмі, під час УЗД або визначається при пальпації. Використовують спеціальну біопсійну голку, за допомогою якої вдається одержати кількість тканин, достатню для гістологічного дослідження.

Під час **стереотаксичної трепанобіопсії** для спрямування голки в ділянку передбачуваного ураження, що візуалізується тільки на мамограмі, використовують рентгенівські промені. Пацієнтка лежить на м'якому столі обличчям униз, груди звисає зі спеціального отвору. Груди міцно фіксується між двома пластинами (касетами). Так знімається мамограма — для уточнення локалізації зони передбачуваного ушкодження. Виконується невеликий розріз завдовжки не більше ніж 0,5–0,7 см. Через нього вводиться голка. Для одержання точнішого результату лікар бере кілька зразків тканин.

**Аспіраційна або трепанобіопсія під контролем УЗД.** Лікар локалізує на УЗД передбачувану ділянку ураження, виконує невеликий розріз і бере кілька зразків тканин із наступним аналізом їх у патолога.

**Аспіраційна або трепанобіопсія під контролем МРТ.** Використовують МРТ-метод візуалізації для створення зображень груді у багатьох площинах з подальшою 3D-реконструкцією. Під час цієї процедури пацієнтка лежить обличчям униз на м'якому МРТ-столі. Виконується невеликий розріз завдовжки не більше ніж 0,5–0,7 см. Через нього вводиться голка. Для одержання точнішого результату лікар бере кілька зразків тканин.

При **хірургічній біопсії** видаляють частину пухлини груді (інцизійна біопсія) або всю пухлину (ексцизійна біопсія) з подальшим гістологічним дослідженням. Ексцизійну біопсію зазвичай виконують в операційній під загальною анестезією. Якщо утворення не пальпується, хірург для визначення ділянки біопсії може скористатися спеціальним провідником, який вводять у підозрюваний утвір під час мамографії. Зазвичай процедуру маркування пухлини виконують до операції.

**Секторальна резекція грудної залози** — видалення ділянки тканини грудної залози, підозрілої на рак або доброякісну пухлину.

Показання до секторальної резекції:

- будь-які вузлові утворення грудної залози — для встановлення діагнозу;
- при доброякісних захворюваннях як лікування (фіброаденоми, ліпоми, гранульоми, хронічного маститу тощо);
- РГЗ (секторальна резекція стає частиною органозберігальної операції).

**Знеболювання.** Загальне знеболювання відповідає сучасним онкологічним принципам абластики і є стандартом лікування вузлових утворень грудної залози. Місцеве знеболювання категорично протипоказане.

**Оперативне втручання.** Хірург намічає лінії розрізу для секторальної резекції і маркує межі. Двома півовальними розрізами, що йдуть у радіальному напрямку до соска, тканину залози дугоподібно розрізають. Відступивши щонайменше 3 см від краю пухлини на всю товщу залози до фасції великого грудного м'яза під контролем руки, що фіксує пухлинний вузол, хірург робить розріз з іншого боку. Сектор (ділянку) з пухлиною видаляють. Зупиняють кровотечу. Потім окремими швами зашивають рану, захоплюючи дно так, щоб не утворювалися порожнини. За необхідності накладають шви на підшкірну жирову клітковину. На шкіру накладають окремі вузлові шви або косметичний шов. Видалений сектор грудної залози відправляють на термінове гістологічне дослідження (триває 20—30 хв). У разі виявлення раку необхідно розширити обсяг операції, що залежить від конкретних умов (розмір пухлини, результати мамографії та пальпації до операції). У зв'язку з цим напередодні операції потрібно отримати у пацієнтки інформовану згоду на виконання оперативного втручання в необхідному обсязі.

**Ускладнення оперативного втручання:** нагноєння рани внаслідок інфікування під час або після операції; гематома унаслідок неретельного спинення кровотечі або будь-яких порушень з боку системи згортання крові.

**Консервативне лікування.** Застосовують негормональні методи лікування.

1. Нормалізація маси тіла (редукційна дієта).
2. Седативні засоби, бажано рослинного походження (корінь валеріани, листя м'яти перцевої, плоди фенхелю).
3. Лікування мікродозами калію йодиду спрямоване на нормалізацію лютеїнової функції яєчників, стимуляцію секреції лютеїнізувального гормону.
4. Препарати, що поліпшують функцію печінки: карсил, легалон, есенціале.
5. Вітамінотерапія покращує функцію печінки, зокрема інактивацію естрогенів. Рекомендуються вітаміни B<sub>6</sub>, A, E, D, C.
6. Сечогінні засоби. При болючих нагруданнях грудних залоз у другій половині менструального циклу (синдром передменструальної напруженості) за 7—10 днів до менструації слід почати вживати м'які настої сечогінних трав (листя брусниці, мучниці, берези, польового хвоща, квіток волошки, кореня солодки, кульбаби, ягід ялівцю, кореневища пирію).
7. Адаптогени чинять стимулювальний вплив на організм, підвищують протипухлинну резистентність організму, стимулюють синтез ендогенних біостимуляторів, справляють антисклеротичну дію.
8. Інгібітори синтезу простагландинів.
9. Мастодинон — комбінований препарат рослинного походження, має допамінергічні властивості, нормалізує рівень пролактину, діяльність яєчників, зменшує прояви масталгії і мастодинії.



10. Кламін — препарат, виготовлений з бурих морських водоростей (ламінарія цукриста), що містить окрім біологічно активних речовин велику групу мікроелементів (калій, кальцій, йод, срібло та ін.); застосовують по 100—200 мкг (2—4 таблетки) на добу в безперервному режимі, тривалість уживання не обмежена.

**Гормональні препарати системної дії.** Довготривала і систематична терапія гестагенами показана, якщо мастодинія спричинена дисбалансом статевих гормонів і відносною гіперестрогенією, але бажано, щоб вони не давали побічного андрогенного ефекту.

1. Гестагени справляють значний вплив на тканину грудних залоз.

2. Парлодел. При гіперпролактинемії призначають 1,25—2,5 мг на добу протягом кількох місяців. При нормальному вмісті пролактину і вираженій мастодинії призначають з 10-го по 25-й день менструального циклу протягом не менше ніж 4 міс.

3. Даназол — інгібітор гіпофізарних гонадотропних гормонів, особливо ефективний у разі поєднання ендометріозу і мастопатії.

4. Останніми роками з'явилися публікації про можливе застосування антиестрогенів для профілактики РГЗ у жінок груп підвищеного ризику. Однак у разі тривалого застосування тамоксифену можуть виникати тромбофлебіт, поліноз, рак ендометрія, катаракта.

5. Можливе застосування андрогенів, проте їх доцільно призначати для лікування жінок із клімактеричним синдромом, коли йдеться не про нормалізацію функції яєчників, а про пригнічення їхньої естрогенної активності.

6. Низькодозовані і мікродозовані пероральні контрацептиви справляють про-теktivний вплив на грудні залози: вживання препаратів протягом року знижує ризик розвитку ФКМ на 50—75 %, а РГЗ — на 50 %.

**Гормональні засоби для місцевого застосування.** Єдиним препаратом для місцевого застосування, що не спричинює загальних гормональних порушень, є прожестажель — натуральний прогестерон у формі гелю для апікацій на ділянку грудної залози (100 г гелю містять 1 г прогестерону).

## 12.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Рак грудної залози майже в усіх країнах світу є основною онкологічною патологією у жінок віком понад 40 років. Щорічно у світі реєструється більше ніж 1,2 млн нових випадків РГЗ, у США — близько 130,6 тис. нових випадків раку і 45 тис. випадків смерті від цього захворювання. Це найпоширеніша форма злоякісних захворювань у жінок США, а як причина онкологічної смертності поступається лише раку легень. У США кожна 8-а жінка ризикує захворіти на РГЗ і кожна 28-а помирає від цієї патології. У країнах Європи щороку реєструється понад 180 тис. нових хворих. У більшості країн показник захворюваності підвищується на 1—2 % щорічно. При цьому у більшості розвинених країн через відсутність національних скринінгових програм показники смертності залишаються високими і 80 % жінок, хворих на РГЗ, помирають від цього захворювання.

**Епідеміологія.** Структура захворюваності на злоякісні пухлини жіночого населення більшості розвинених країн світу, у тому числі й України, останніми роками зазнала серйозних змін. Серед гормонозалежних пухлин органів репродуктивної системи жінки РГЗ лідує, становлячи в Україні 66,0 випадків на 100 тис.

жіночого населення (16 500 щорічно). Чоловіки хворіють на РГЗ значно рідше: 0,1—0,2 на 100 тис. чоловічого населення. Відзначається швидке зростання захворюваності на цю патологію в усіх розвинених країнах. Так, у країнах ЄС ризик захворювати в 6—10 разів вищий, аніж в Азії. Особливо високі показники захворюваності (90—110 на 100 тис. жінок) у США, Канаді, Франції, Ізраїлі, Швейцарії, Австралії, Прибалтійських країнах.

Найнижчий показник захворюваності (від 4 до 14) у Японії, середньоазійських та африканських країнах. У країнах СНД щорічно реєструється понад 50 тис. нових випадків РГЗ, а смертність від нього займає I місце у жінок.

У західній популяції захворюваність на РГЗ зростає в постменопаузальний період, у той час як в азіатських країнах ця нозологія реєструється у жінок віком до 50 років, тобто репродуктивного віку. Якщо жінки з країн із низьким ризиком захворюваності мігрують в західні країни, загроза виникнення РГЗ у період постменопаузи значно збільшується, особливо в наступних поколіннях. Це свідчить про те, що крім спадкових причин (гени BRCA-1 або BRCA-2) на захворюваність впливають соціальні чинники і фактори навколишнього середовища, зокрема особливості харчування і способу життя сучасної жінки (вік вступу до шлюбу, кількість пологів тощо).

Аналіз статистичних показників в Україні також свідчить про безперервне підвищення показника захворюваності і смертності від РГЗ. Ця проблема набула особливої актуальності в промислово розвинених регіонах України. Багаторічний досвід упровадження сучасних діагностичних методів суттєво не вплинув на кількість пацієнток з уперше виявленим у III—IV стадії захворюванням: у 2003 р. цей показник становив 24,5 %, а в 2012 р. — 21,8 %. Як і раніше, незадовільно високими залишаються показники летальності упродовж першого року хвороби (11—12 %) та загальної смертності — 32,0 на 100 тис. жіночого населення на рік.

Вікові показники захворюваності мають свої особливості. Якщо показник загальної захворюваності на злоякісні пухлини з віком підвищується, досягаючи максимуму до 70—80 років, то при РГЗ пік захворюваності припадає на 55 років. Захворювання рідко уражує осіб віком 20—30 років, показник захворюваності знижується після 70 років у період глибокої менопаузи.

**Етіологія і патогенез.** Розвиток РГЗ — багатостадійний процес, у якому є фаза ініціації (первинної зміни спадкових структур ядра клітини під впливом хімічних, фізичних чи біологічних канцерогенних факторів) і фаза промоції (посилення), спричинена тривалим впливом канцерогенів або промоторів канцерогенезу — речовин, які не можуть спричинити пухлину, але посилюють вплив на її розвиток.

При РГЗ найчастіше такими промоторами є естрогени, основне джерело яких — яєчники у репродуктивному віці і надниркові залози або жирова тканина в постменопаузальному (унаслідок перетворення з андрогенів на естрогени шляхом ензимної реакції ароматизації). Крім цього естрогени можуть надходити в організм ззовні (з їжею або під час лікування різних захворювань), а також із контрацептивами або під час проведення замісної гормональної терапії.

На сьогодні встановлено також деякі генетичні зміни при РГЗ:

- гіперекспресію факторів росту, представлених протоонкогенами SIS, HST-1, INT-2;
- ампліфікацію (збільшення копій гена) протоонкогенів ERB B1, ERB B2 (HER 2/neu), генну мутацію RET і транслокацію PDGF-R;

— зміни активації месенджерних білків (RAS, ABL) і ядерних регуляторних протеїнів (MYC, N-MYC, циклін D1, циклін E1).

Однак єдиної схеми канцерогенезу при РГЗ досі немає, а дослідження в цьому напрямі тривають.

Згідно із сучасними уявленнями середня тривалість доклінічного етапу розвитку РГЗ становить 8,4 року (6—10 років), пухлина досягає величини 1 см<sup>3</sup> (1 млрд пухлинних клітин) після 30 подвоєнь пухлинної маси, ще через 10 подвоєнь (протягом клінічного періоду розвитку пухлини) настає загибель організму.

**Фактори ризику розвитку РГЗ.** Під час епідеміологічних досліджень виявлено низку факторів ризику, які збільшують імовірність виникнення цього захворювання.

*Фактори, пов'язані зі станом репродуктивної функції жіночого організму:*

- ранній початок менструацій (до 13 років);
- раннє і пізнє (після 55 років) настання менопаузи;
- відсутність статевого життя (Умберто Веронезі з дозволу Папи Римського обстежив черниць і виявив, що серед них показник захворюваності на РГЗ у 2—3 рази вищий (1989 р.);

- пізній початок статевого життя, пізня перша вагітність і пологи (після 35 років);

- невелика кількість пологів (менше трьох);
- короткий (менше року) період лактації (наприклад, у Японії, Середній Азії, Африці жінки народжують багато дітей і годують їх грудю протягом 2 років; у США, Канаді, Прибалтиці жінки зазвичай вдаються до штучного вигодовування, щоб зберегти форму грудей);

- велика кількість абортів (залежність підтверджено і в експериментальних дослідженнях).

*Ендокринні та метаболічні фактори, пов'язані із супутніми або перенесеними захворюваннями:*

- ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, захворювання печінки, гіпотиреоз, дисгормональні доброякісні дисплазії грудної залози.

*Генетичні фактори:* мутації генів BRCA-1 або BRCA-2 (приблизно в одній з 800 жінок виявляють ген BRCA-1 на хромосомі 17, рідше — ген BRCA-2 на хромосомі 13, він асоційований з раннім початком захворювання). Наявність цих генів пояснює сімейні випадки РГЗ, які становлять до 1 % усіх випадків захворювання:

- сімейний (спадковий) РГЗ у молодому віці;
- захворювання частіше виникає у жінок, близькі родички яких хворіли на РГЗ, рак ендометрія чи яєчників;
- поєднання РГЗ і раку яєчників у сім'ї;
- спадкові синдроми: РГЗ + пухлина мозку; РГЗ + саркома, РГЗ + рак легені + рак гортані + лейкоз; SBLA-синдром + РГЗ + саркома + лейкоз + рак кори надниркових залоз;
- спадкові дерматози: хвороба Cowden — трихілема шкіри + рак щитоподібної залози, поліпоз і рак товстої кишки + РГЗ; хвороба Bloom-аутосомний дерматоз + РГЗ.

*Екзогенні фактори:*

- тривала гормональна замісна терапія, тривале вживання гормональних контрацептивів;

- проведене раніше опромінення з терапевтичною метою;
- куріння;
- уживання висококалорійної їжі з надмірною кількістю тваринних жирів;
- вплив хімічних канцерогенів;
- неадекватне застосування деяких лікарських препаратів.

Ризик захворіти на РГЗ найвищий у преклімактеричний період. П'єр Денуа, вивчаючи кінетику підвищення показника РГЗ, зробив висновок, що доклінічний період росту пухлини триває близько 10 років. Отже, якщо пік захворюваності за зверненнями хворих припадає на 55-річний вік, то фактично РГЗ найчастіше виникає в жінок віком близько 45 років.

**Передракові захворювання грудної залози.** Передраковими захворюваннями грудної залози (згідно з класифікацією TNM) прийнято вважати такі:

- фіброаденома грудної залози;
- локалізована або вузлова мастопатія (без проліферації, з проліферацією, з проліферацією і атипією);
- дифузна мастопатія: з переважанням залозистого (аденоз), фіброзного, кістозного компонентів;
- змішана дифузна фіброзно-кістозна мастопатія;
- склерозуючий аденоз;
- ектазія великих проток з перидуктальним маститом;
- внутрішньопротокова папілома.

Згідно із сучасними онкологічними канонами всі вузлові утворення грудної залози потрібно видаляти. Частота малігнізації передракових захворювань різна: за даними різних авторів, фіброаденоми малігнізуються у 3—11 % випадків, але нерідко досягають великих розмірів без ознак атипії. Вузлова і дифузна мастопатія малігнізуються набагато частіше (до 32 %), унаслідок чого потребують системного лікування після уточнення гормонального статусу жінки. Часто розвивається малігнізація внутрішньопротокових папілом, які, на думку деяких авторів, є проміжним етапом у розвитку внутрішньопротокової карциноми.

**Гістологічна класифікація.** За гістологічною структурою РГЗ — це різні варіанти залозистого раку: аденокарцинома, солідний (медулярний) рак, скір та ін. Приблизно 85—90 % інвазивних карцином утворюються з епітелію проток. Інвазивні карциноми епітелію проток включають незвичайні варіанти РГЗ (колоїдний або муцинозний, аденокістозний, тубулярний і медулярний), які характеризуються сприятливішим перебігом.

На практиці використовують гістологічну класифікацію РГЗ Міжнародного протиракового союзу (6-е видання, 2002 р.), до якої входять неінвазивний, внутрішньопротоковий і часточковий (лобулярний) рак *in situ*.

**Інвазивний рак (інфільтруюча карцинома):** протоковий, часточковий, слизовий (муцинозний), медулярний (мозкоподібний), тубулярний, апокриновий, інші форми (папілярний, плоскоклітинний, ювенільний, веретено-клітинний, псевдосаркоматозний та ін.).

**Особливі анатомо-клінічні форми:** рак Педжета (пухлина соска і ареоли), запальний рак.

Найчастіше трапляється інвазивний протоковий рак (50—70 %), рідше часточковий (20 %). Протоковий рак характеризується частішим поширенням молочно-

ми протоками, а часточковий — первинною множинністю і двобічною локалізацією.

#### **G-гістопатологічна класифікація РГЗ**

$G_x$  — ступінь диференціювання не може бути оцінений.

$G_1$  — високий ступінь диференціювання.

$G_2$  — середній ступінь диференціювання.

$G_3$  — низький ступінь диференціювання.

$G_4$  — недиференційована карцинома.

За наявністю рецепторів до естрогенів і прогестерону РГЗ поділяють на:

- естроген-позитивні пухлини, які частіше трапляються в період постменопаузи (60—70 % первинного РГЗ);
- естроген-негативні пухлини, які частіше діагностують у період пременопаузи;
- прогестерон-позитивні пухлини;
- прогестерон-негативні пухлини.

Дуже важливо, що в процесі прогресування пухлини в 1/3 хворих з естроген-негативними первинними пухлинами надалі спостерігають розвиток рецидивних естроген-позитивних пухлин.

#### **Класифікація раку грудної залози за системою TNM (6-е видання, 2002 р.).**

Класифікація стосується тільки раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу. Анатомічна ділянка, де розвивається пухлина, береться до уваги, але не враховується у класифікації. Якщо відбувається розвиток кількох пухлин в одній залозі одночасно, категорія T визначається найбільшою з них.

|            |                                                                          |
|------------|--------------------------------------------------------------------------|
| $T_0$      | Відсутні ознаки первинної пухлини                                        |
| $T_{is}$   | Карцинома <i>in situ</i>                                                 |
| $T_1$      | Пухлина менша ніж 2 см                                                   |
| $T_{1mic}$ | Пухлина менша ніж 0,1 см                                                 |
| $T_{1a}$   | Пухлина менша ніж 0,5 см                                                 |
| $T_{1b}$   | Пухлина розмірами 0,5—1 см                                               |
| $T_{1c}$   | Пухлина розмірами 1—2 см                                                 |
| $T_2$      | Пухлина розмірами 2—5 см                                                 |
| $T_3$      | Пухлина більша ніж 5 см                                                  |
| $T_4$      | Поширення пухлини на грудну стінку або шкіру                             |
| $T_{4a}$   | Поширення пухлини на грудну стінку                                       |
| $T_{4b}$   | Набряк шкіри/виразка, сателіти в шкірі                                   |
| $T_{4c}$   | Ознаки $T_{4a}$ , $T_{4b}$                                               |
| $T_{4d}$   | Запальна карцинома                                                       |
| $pN_0$     | Лімфатичні вузли не уражені метастазами                                  |
| $pN_1$     | Метастази в 1—3 рухомі лімфатичні вузли пахової ділянки на боці ураження |

|        |                                                                                                                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $pN_2$ | Метастази в 4—9 пахових лімфатичних вузли, які зрощені між собою або фіксовані до підлеглих тканин, або метастази у внутрішньогрудні лімфатичні вузли                              |
| $pN_3$ | Метастази в підключичні, надключичні і внутрішні грудні лімфатичні вузли з/без ураження пахових лімфатичних вузлів, або метастази в 10 і більше лімфатичних вузлів пахової ділянки |
| $M_0$  | Відсутні віддалені метастази                                                                                                                                                       |
| $M_1$  | Наявні віддалені метастази                                                                                                                                                         |

#### Групування за стадіями

|             |            |                 |       |
|-------------|------------|-----------------|-------|
| Стадія 0    | $T_0$      | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія I    | $T_1^*$    | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія IIA  | $T_0$      | $N_1$           | $M_0$ |
|             | $T_1^*$    | $N_1$           | $M_0$ |
|             | $T_2$      | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія IIB  | $T_2$      | $N_1$           | $M_0$ |
|             | $T_3$      | $N_0$           | $M_0$ |
| Стадія IIIA | $T_0$      | $N_2$           | $M_0$ |
|             | $T_1^*$    | $N_2$           | $M_0$ |
|             | $T_2$      | $N_2$           | $M_0$ |
|             | $T_3$      | $N_1, N_2$      | $M_0$ |
| Стадія IIIB | $T_4$      | $N_0, N_1, N_2$ | $M_0$ |
| Стадія IIIC | Будь-яка T | $N_3$           | $M_0$ |
| Стадія IV   | Будь-яка T | Будь-яка N      | $M_1$ |

Примітка. \*  $T_1$  включає  $T_{1mic}$ .

**Клініко-морфологічні форми РГЗ.** Клінічні прояви РГЗ різноманітні і переважно залежать від форми росту пухлини. За формою росту розрізняють вузловий, дифузний рак і рак Педжета.

**Прогноз.** Перебіг захворювання, метастазування, чутливість пухлини до гормональної та хіміотерапії визначаються різними біологічними особливостями організму і пухлини. Нині враховується кілька груп факторів прогнозу: швидкість росту пухлини, схильність до метастазування та особливості метастазування, гормоночутливість, хіміорезистентність тощо.

*Встановлені фактори прогнозу*

- розміри пухлини;
- наявність регіонарних лімфогенних метастазів;
- ступінь злоякісності пухлини (G);
- гормональний статус пухлини (наявність або відсутність естрогенових рецепторів);
- маркери синтезу ДНК: індекс мітки, фракція S-фази, активність тимідинкінази, плоідність ДНК, Ki-67;

- рецептори факторів та регуляторів росту: епідермального фактора росту (EGF-R), інсуліноподібного фактора росту (IGF-R), HER2/neu, рецептори соматостатину;

- гени пухлинної супресії: p53, Nm23.

Досліджувані фактори прогнозу: hsp27, pS2, трансформуючий фактор росту TGF $\alpha$ , NRCR11, активатори плазмінотому тощо.

*Фактори прогнозу ефективності лікування:*

- рецептори стероїдних гормонів — естрогенів (наявність їх характеризує чутливість пухлини до гормональної терапії і частіше відповідає високому ступеню диференціювання);

- епідермальні фактори росту (наявність їх свідчить про резистентність до гормонотерапії та несприятливий прогноз);

- онкоген HER2/new, експресія якого виявляється у 15—30 % хворих на РГЗ, гіперекспресія цього білка є також передбачуваним фактором — позитивна реакція поєднується з резистентністю пухлини до хіміотерапії, у тому числі і до тамоксифену. Герцептин, що являє собою гомогенізовані антитіла до білка (p185), кодованого аналізованим онкогеном, призначений для лікування метастатичного РГЗ, що експресує цей білок.

*Фактори прогнозу процесу метастазування:*

- наявність мікрометастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (прогноз погіршується зі збільшенням кількості уражених лімфатичних вузлів);

- морфологічні чинники сприятливого прогнозу: високий ступінь диференціювання, відсутність регіонарних метастазів, лімфоїдна інфільтрація пухлини, гістіоцитоз синусів лімфатичних вузлів;

- анеуплоїдні пухлини (найгірший прогноз при високому індексі ДНК і кількості клітин в S-фазі понад 7—14 %).

*Фактори прогнозу прогресування пухлини і локалізації метастазів:*

- плазмін, uPA — урокіназний активатор плазміногену (знижують рівень позаклітинних матричних глікопротеїдів, впливають на місцеве поширення пухлини та її метастазування);

- фактор проникності судин (визначає хіміо- та гормонорезистентність пухлини);

- імуноморфологічні маркери метастатичного ураження лімфатичних вузлів (CAM5.2, ICK-25, HEA-125).

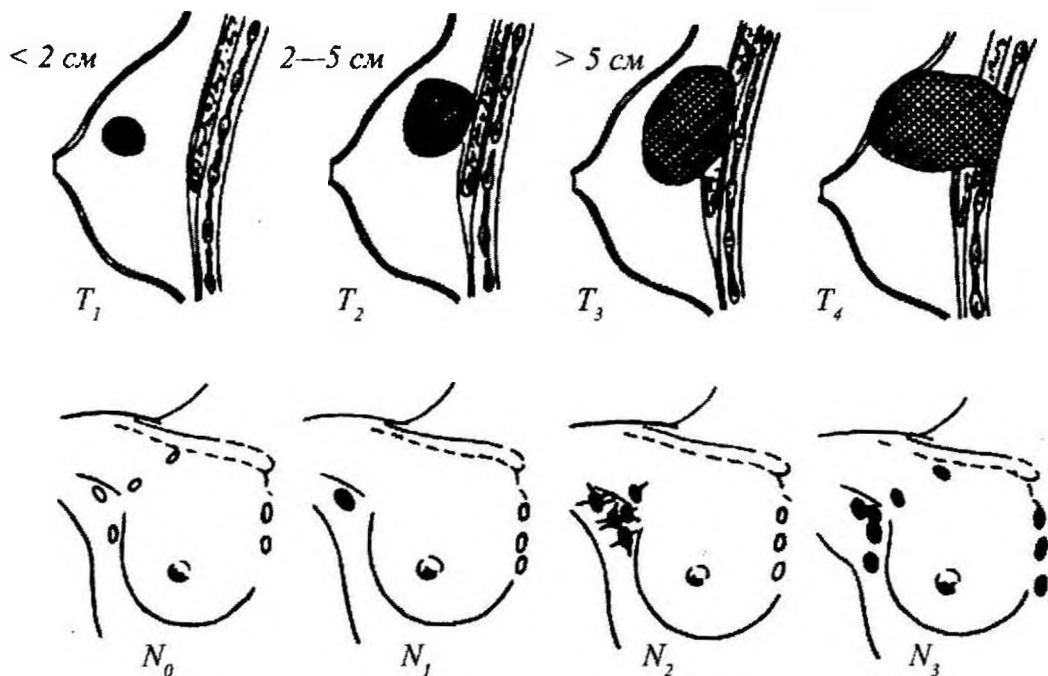
Анатомічну класифікацію стадій РГЗ показано на мал. 7.

**Метастазування.** РГЗ схильний до раннього метастазування. На момент встановлення діагнозу близько 30 % хворих мають клінічно визначені віддалені метастази. Результати експериментальних досліджень (В. Fisher) показали, що лімфогенна і гематогенна дисемінація пухлини розвивається майже одночасно. У зв'язку з цим наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах запропоновано оцінювати як маркер гематогенної дисемінації, що свідчить про те, що захворювання набуло системного характеру, а отже, потребує системного лікування.

Регіонарними для грудної залози є такі групи лімфатичних вузлів (мал. 8):

1. Пахвові (гомолатеральні), міжм'язові лімфатичні вузли Роттера і лімфатичні вузли вздовж пахової вени та її гілок, які поділяються на такі рівні:

- рівень I (нижня частина пахової ямки): лімфатичні вузли, розташовані латерально від зовнішнього краю малого грудного м'яза;



Мал. 7. Анатомічна класифікація стадій раку грудної залози

- рівень II (середня частина пахової ямки): лімфатичні вузли, розташовані між зовнішнім і внутрішнім краями малого грудного м'яза, і міжм'язові лімфатичні вузли Роттера;

- рівень III (верхівкова частина пахової ямки): апікальні лімфатичні вузли і вузли, розташовані медіально від внутрішнього краю малого грудного м'яза, включно з підключичними.

2. Підключичні (гомолатеральні) лімфатичні вузли.

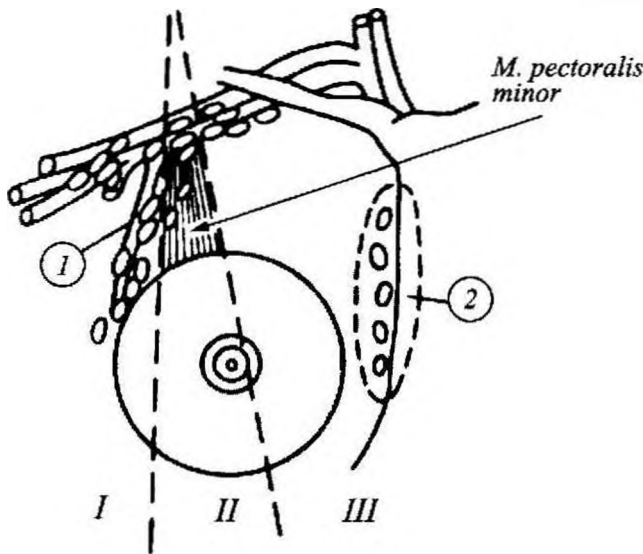
3. Внутрішньогрудні (гомолатеральні) лімфатичні вузли: лімфатичні вузли в міжреберних ділянках по краю груднини в ендоторакальній фасції.

4. Надключичні (гомолатеральні) лімфатичні вузли.

Стан пахових лімфатичних вузлів — найважливіший прогностичний фактор у хворих на РГЗ.

Основний шлях лімфогенного метастазування РГЗ — пахово-підлопатково-підключичний. Однак метастази можуть уражувати підключичні лімфатичні вузли, минаючи пахові. Центральний рак і пухлини, які розташовуються у внутрішніх квадрантах, уражують також парастернальні лімфатичні вузли, розміщені за ходом внутрішньої грудної артерії (парастернальний шлях). Подальше поширення пухлини призводить до ураження надключичних, шийних лімфатичних вузлів і лімфатичних вузлів середостіння (медіастинальний шлях). Розрізняють рідкісніші шляхи метастазування: інтрапекторальний (огинає зовнішній край великого грудного м'яза і впадає в міжм'язові лімфатичні вузли Роттера, далі — у підключичні лімфатичні вузли), транспекторальний (проходить через тканину обох грудних м'язів відразу в підключичні лімфатичні вузли), медіальний, або перехресний (у пахові





**Мол. 8.** Зони регіонарного метастазування раку грудної залози:

I — пахвові лімфатичні вузли (I — нижні пахвові, тобто ті, що розташовані назовні від малого грудного м'яза; II — середні пахвові, тобто ті, що містяться між зовнішнім і внутрішнім краями малого грудного м'яза; III — верхівкові пахвові, тобто ті, що розташовані досередини від краю малого грудного м'яза включно з підключичними і верхівковими); 2 — внутрішньогрудні лімфатичні вузли

лімфатичні вузли протилежного боку), епігастральний, або шлях Герота (у напрямку епігастральної ділянки, далі — у передочеревинну клітковину і ворота печінки).

Гематогенні метастази найчастіше уражують легені й кістки, рідше печінку, яєчники, шкіру, головний мозок, інші органи.

**Клінічна картина.** Основними клінічними проявами раннього РГЗ слід вважати ущільнення, що пальпується в тканині грудної залози, виділення із соска, біль у залозі в період менструації і відчуття дискомфорту під час фізичних вправ. За даними Американської асоціації мамологів, у 96 % випадків порушується менструальний цикл.

Грамотно проведене клінічне обстеження у ранній стадії: фіксування анамnestичних даних, огляд грудної залози, ретельно і правильно проведена пальпація — не менш ефективне, ніж інші, високоартісні методи дослідження. На підставі клінічної картини захворювання вдається встановити правильний діагноз у 83,6 % хворих.

Клінічна діагностика РГЗ ґрунтується на оцінюванні скарг та анамnestичних даних, результатах огляду і пальпації органа та регіонарних лімфатичних вузлів.

Під час вивчення анамнезу необхідно з'ясувати: терміни появи перших ознак захворювання і темп їх розвитку, наявність операції на грудній залозі, сімейний стан, статеву функцію, вік першої вагітності і перших пологів, час появи менструації, час настання менопаузи, вік останньої вагітності, кількість вагітностей та абортів, наявність гінекологічних захворювань, травми грудних залоз в анамнезі, перенесений післяпологовий мастит.

Під час огляду визначають симетричність і форму грудних залоз, рівень стояння сосків і стан шкірних покривів (слід пам'ятати, що у багатьох жінок грудні залози в нормі асиметричні за розмірами: у правшів права залоза дещо більша, у

шульгів — ліва). Навіть при невеликій пухлині (до 2 см) над нею можна виявити специфічний для пухлинного процесу симптом зморшкуватості шкіри. Іноді навіть при незначних ущільненнях центральної локалізації можна помітити втягнення соска, відхилення його вбік, звуження грудного кружальця.

Для РГЗ характерні відсутність чітких меж під час пальпації, поступове поширення на прилеглі тканини, хрящова щільність, що наростає від периферії до центра. Рідко, зокрема при колоїдному раку або цистокарциномі, консистенція пухлини м'яка, щільноеластична.

Пальпацію завжди починають зі здорового боку, спочатку однією рукою (при цьому є кілька варіантів послідовності пальпації), потім переходять до бімануальної пальпації. Обстеження проводять у положенні пацієнтки стоячи і лежачи. Після обстеження безпосередньо грудних залоз пальпують регіонарні лімфатичні вузли з подальшим обов'язковим дослідженням усіх груп периферичних лімфатичних вузлів, доступних пальпації.

У разі великих ракових пухлин діагностика полегшується, тому що з'являється низка нових клінічних ознак:

- симптом умбілікації або симптом майданчика (при підніманні грудної залози над пухлиною з'являється втягнення шкіри округлої чи овальної форми);
- симптом Прібрама (потягування за сосок зміщує пухлину);
- симптом Керніга (у разі притиснення долонею грудної залози злоякісна пухлина не зникає);
- симптом Краузе (стовщення шкіри ареоли внаслідок ураження пухлинними клітинами лімфатичного сплетення підареолярної зони);
- симптом Пайра (унаслідок захоплення шкіри над пухлиною двома пальцями праворуч і ліворуч утворюється не поздовжня, а поперечна складчастість);
- ретракція і деформація соска;
- симптом Форже (стояння соска з ураженого боку вище від горизонтальної лінії, проведеної через здоровий сосок);
- симптом Рі (у разі відведення руки з ураженого боку до прямого кута пухлина залишається нерухомою) — ознака фіксації пухлини грудної залози до грудної клітки.

Розрізняють такі основні клінічні форми РГЗ: вузловий рак, дифузний рак (набряково-інфільтративний, маститоподібний, бешихоподібний) і рак Педжета.

При *вузловому раку* пальпаторно визначається чітко окреслене, округле, щільне новоутворення з дрібно- і великогорбистою поверхнею, обмежено рухоме відносно тканини залози у зв'язку з інфільтрацією прилеглих тканин. У разі центрального розташування пухлини малих розмірів відбувається відхилення соска убік або його фіксація. При більш поширеному процесі внаслідок проростання великих вивідних проток розвивається симптом утягнення соска.

До *дифузного раку* належать первинна і вторинна набряково-інфільтративні форми. При первинному набряково-інфільтративному раку грудна залоза збільшена, шкіра її пастозна і набрякла, виражені гіперемія і симптом лимонної кірки. Пальпується інфільтрат без чітких контурів, що займає більшу частину залози, на його тлі виявити пухлинний вузол у тканині залози складно. Набряк зумовлений блокадою лімфатичних шляхів самої залози метастатичними емболами або стисненням їх пухлинним інфільтратом. До дифузного раку належать: панцирна, ерипелюїдна (бешихоподібна) та маститоподібна форми.

При вторинному набряково-інфільтративному раку в органі чітко пальпується пухлинний вузол, але є також вторинний лімфостаз, зумовлений метастазами в регіонарні лімфатичні вузли.

**Рак Педжета** — пухлина соска, що характеризується низкою ознак: початок захворювання зовні нагадує екзему соска; перебіг захворювання сприятливий, пухлина вирізняється мультицентричним ростом, тому органозберігальні операції не застосовують; за гормональною чутливістю пухлину можна порівняти з внутрішньопротоковою карциномою.

**Діагностика.** Вибір правильного лікування РГЗ можливий лише в разі встановлення правильного діагнозу і точного визначення стадії пухлинного процесу. На сьогодні доведено високу ефективність таких досліджень, як мамографія, великокадрова флюоромамографія, цитологічне дослідження, УЗД, радіоізотопна лімфосцинтиграфія, визначення рецепторів, визначення рівня стероїдних гормонів і маркерів пухлинного росту тощо. Хоча РГЗ належить до пухлин візуальної локалізації, проте діагностика його часом буває досить складною, особливо це стосується ранніх форм раку.

Попри суттєві досягнення в галузі інструментальної діагностики РГЗ основним методом виявлення ранніх форм залишається **пальпація**. При цьому важлива роль відводиться самопальпації як найпростішому, доступному й ефективному методу діагностики. У зв'язку з цим до обов'язків фахівців-мамологів має входити роз'яснювальна робота щодо правил, техніки і частоти проведення самопальпації.

У жінок молодого віку оптимальним часом для пальпації грудної залози є період від 7-го до 10-го дня менструального циклу. Під час пальпації визначають локалізацію пухлини, її розміри, форму, наявність зв'язку з прилеглими тканинами, стан регіонарних лімфатичних вузлів.

**Мамографія** є одним із головних методів первинної діагностики РГЗ, дає можливість діагностувати пухлини величиною 5—10 мм. Вірогідність методу становить 75—95 %. Застосовуючи його, можна виявити пухлини I стадії у 50—70 % випадків.

За наявності пухлин, що не пальпуються, завдяки мамографії можна виявити захворювання у 18—33 % випадків. Попри високу ефективність метод має низку недоліків: неможливість диференціальної діагностики кісти і солідного утворення; променеве навантаження на пацієнтку підвищує ризик виникнення радіоіндукованих пухлин у майбутньому; труднощі виявлення пухлини на тлі мастопатії або під час дослідження залоз у жінок молодого віку зі щільною залозистою тканиною, у яких залозистий трикутник перекриває тінь пухлини; не завжди можна отримати зображення вогнищ у пахвовій ділянці. Тому *мамографію рекомендується застосовувати для жінок молодого віку лише за високої ймовірності наявності злоякісної пухлини.*

**УЗД.** Ультразвуковий скринінг дозволяє виявити доброякісні утворення діаметром понад 1 см. Ультразвукова томографія на сьогодні є головним неінвазивним методом зображення рідиномісних об'ємних утворень. Чутливість методу становить 94—100 %. Мінімальна величина кіст, що їх виявляють під час УЗД, становить 2 мм. У тому разі, якщо УЗД і мамографія доповнюють одне одного, точність діагностики сягає 98 %.

Нешкідливість УЗД робить можливим контролювати величину пухлини і лімфатичних вузлів після проведеного лікування. За літературними даними, точність УЗД щодо виявлення РГЗ не перевищує 87 %.

УЗД належить вирішальна роль у діагностиці кіст: точність методу досягає 98—100 %. Відносними недоліками УЗД є неможливість виявити кальцинати, складність дослідження у разі великої кількості підшкірної жирової тканини, низька інформативність методу, якщо діаметр патологічного утворення менший ніж 1 см.

**Термографію грудних залоз** застосовують у клінічній практиці для диференціальної діагностики в складних випадках, однак її діагностичне значення у виявленні РГЗ не велике.

**Пункційна (аспіраційна) біопсія** відіграє визначальну роль у діагностиці утворень грудної залози. У разі утворень, що не пальпуються, пункцію виконують під УЗД-контролем або контролем мамографа з наступним цитологічним дослідженням отриманого матеріалу. У процесі пункційної біопсії можливе також маркування пухлин, що не пальпуються, за допомогою так званих якорів, що дає можливість під час операції чітко ідентифікувати зони, які підлягають видаленню.

**Трепанобіопсія** дає змогу отримати стовпчик тканини, придатний для гістологічного дослідження, визначити рецепторний статус пухлини і вивчити тканинні маркери. У ході неoad'ювантного або паліативного лікування трепанобіопсія дає змогу вивчити лікувальний патоморфоз пухлини.

**Цитологічне дослідження виділень із сосків** виконують за наявності патологічних виділень. За відсутності верифікації діагнозу прийнято повторити дослідження триразово. Цитологічне дослідження виділень із сосків у низці випадків дає змогу встановити діагноз ранньої форми протокової карциноми, коли візуалізувати пухлину іншими доступними методами неможливо.

Цінним діагностичним дослідженням є **дуктографія**, за допомогою якої виявляють і локалізують внутрішньопротокові утворення, у тому числі карциноми ранніх стадій. Для контрастування використовують водорозчинні контрастні речовини. Протипоказаннями до цього дослідження є запальні процеси в грудній залозі, а також запальні форми раку, оскільки при цьому відбувається поширення пухлинних клітин по протоках.

**Додаткові методи дослідження** застосовують для уточнювальної діагностики та коректного стадіювання процесу:

- КТ і МРТ — для діагностики віддалених метастазів у легені, органи черевної порожнини;
- радіозотопну сцинтиграфію скелета — для виявлення метастазів у кістках;
- черезгруднинну флебографію — для візуалізації ураження загруднинних лімфатичних вузлів;
- радіоізотопну лімфосцинтиграфію — для візуалізації уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів, у тому числі інтраопераційно;
- інтраопераційну відеоретростерноскопію — для інтраопераційного візуального дослідження ретростернальних лімфатичних вузлів.

### Алгоритм діагностики РГЗ

1. Скарги, анамнез, попередні захворювання, спадкові чинники.
2. Огляд: визначення локалізації, розмірів, поширеності, консистенції утворення, яке пальпується; дослідження периферичних лімфатичних вузлів (пахвові, над- і підключичні).

3. Візуалізація: пальпується чи не пальпується утворення в грудній залозі, дослідження регіонарних лімфатичних вузлів (мамографія, УЗД обох залоз, УЗД або КТ лімфатичних вузлів): визначення розмірів, відношення до прилеглих тканин, наявність інших утворень у грудних залозах.

4. Морфологічна верифікація діагнозу (характер новоутворення, естрогенний статус): цитологічне дослідження виділень із соска, тонкоголкава пункція пухлини і лімфатичних вузлів (під контролем УЗД), трепанобіопсія, за необхідності — секторальна резекція з експрес-гістологічним дослідженням чи біопсія лімфатичних вузлів.

5. Уточнювальна діагностика: рентгенографія (КТ) органів грудної клітки, УЗД (КТ) паренхіматозних органів, сцинтиграфія скелета.

6. Формування діагнозу за системою TNM, визначення факторів прогнозу.

7. Визначення тактики лікування.

**Скринінг РГЗ.** На сьогодні доведена низька ефективність скринінгу РГЗ на основі самообстеження і підтверджена ефективність скринінгу із застосуванням щорічної маммографії у жінок віком після 50 років. У молодших жінок доцільне ультразвукове дослідження грудних залоз, а в разі виявлення патології — маммографія із подальшим морфологічним дослідженням.

**Лікування.** Розроблено понад 200 схем лікування РГЗ, ідеологія і стратегія лікування постійно змінюються. Вивчення історичних документів за 5 тисячоліть щодо окремих спроб лікування РГЗ показує, що фактично вони були неефективними і зазвичай носили симптоматичний характер (зменшення інтенсивності болю, оброблення пухлинних виразок) і життя хворих не подовжували.

**Хірургічне лікування.** Перша згадка про хірургічне лікування РГЗ належить грецькому лікареві Леонідісу (І ст. н. е.). Згодом багато сміливих хірургів робили спроби оперативного лікування РГЗ, однак навіть до кінця XVIII ст. у кращих європейських клініках показник смертності сягав 10 %; причиною були гнійні процеси і кровотечі.

Якісний стрибок щодо підвищення ефективності лікування РГЗ стався наприкінці XIX ст., коли Чарльз Мур у 1867 р. сформулював основні принципи хірургічного лікування недуги, які не втратили своєї актуальності і сьогодні:

- широке видалення всієї грудної залози та шкіри, включаючи ареолу і сосок;
- збереження обох грудних м'язів;
- видалення пахової клітковини;
- якомога ширший відступ від країв пухлини під час резекції.

Хірургічне лікування, як і раніше, залишається одним із основних методів комплексної терапії РГЗ і ґрунтується на двох основних вимогах: радикалізм операції та дотримання принципів абластики й антиабластики. Не викликає сумніву необхідність операції при первинному РГЗ, проте питання про метод хірургічного втручання дискутується. На цей час більшість онкологів відмовилися від виконання розширеної мастектомії на ранніх стадіях захворювання. Водночас доведено, що радикальні секторальні резекції з моно- або різноблоковою паховою лімфаденектомією нерідко супроводжуються раннім рецидивуванням і метастазуванням.

Загальновідомо, що під час вибору обсягу хірургічного втручання необхідно дотримуватися чітких показань і протипоказань з урахуванням наявності чи відсутності мультицентричного пухлинного росту, співвідношення величини пухлини та величини грудної залози, локалізації пухлини і зв'язку з прилеглими ткани-

нами, патогенетичної форми, гістологічної структури пухлини, необхідності і можливості комбінованого та комплексного лікування тощо. При пухлинах величиною понад 3 см у діаметрі органозберігальні оперативні втручання протипоказані. Важливо констатувати, що пухлини, які за часів W.S. Halsted вважалися ранніми, тобто операбельними, нині більшість онкологів вважають задавленими — інооперабельним і поширеним процесом, що потребує системного лікування, включаючи променеву, хіміо- та гормонотерапію.

Результати численних клінічних досліджень, проведених у різних центрах і країнах, показали, що видалення або, навпаки, збереження регіонарних лімфатичних вузлів будь-якої групи (пахвових, підключичних, надключичних, парастернальних) сприяє лише зменшенню частоти локорегіонарних рецидивів, а фактично не впливає на показники 5- і 10-річної виживаності. Тому суперрадикальні операції, під час яких видаляють не тільки пахові, підключичні, а й парастернальні, надключичні і навіть середостінні лімфатичні вузли, сьогодні вважають невиправданими через їх травматичність і неефективність у запобіганні дисемінації пухлинного процесу.

У 70-х роках минулого століття створено концепцію доцільності застосування оперативних втручань меншого обсягу, ніж радикальна мастектомія за Холстедом. Зросла кількість радикальних мастектомій за Пейті, Мадденом — Очіклосом зі збереженням великого і малого грудних м'язів. Результати багатоцентрових рандомізованих досліджень свідчать про доцільність застосування органозберігальних операцій. Обов'язковою умовою при цьому є післяопераційна променева терапія, завдяки якій загальна 5-річна виживаність збільшується до 89,75 %, а безрецидивна — до 87,1 %. Частота розвитку місцевих рецидивів при цьому не перевищує 2,6 % (M.D. Wood, 1994).

Нижче наведено види сучасних хірургічних втручань при РГЗ.

1. Секторальна резекція (лампектомія) з лімфаденектомією пахових лімфатичних вузлів (I і II рівнів) і післяопераційним опроміненням — застосовують при невеликих пухлинах (менше ніж 3 см) та інтрадуктальних карциномах.

2. Проста мастектомія (операція Маддена) — видалення грудної залози з навколососковою зоною і лімфатичних вузлів I рівня.

3. Модифікована радикальна мастектомія (операція Пейті) — видалення грудної залози, малого грудного м'яза, клітковини з лімфатичними вузлами пахової, підключичної і підлопаткової ділянок (виживаність і частота рецидивів у разі цієї операції такі, як при мастектомії за Холстедом, а косметичний дефект значно менший).

4. Радикальна мастектомія за Холстедом — видалення грудної залози, великого і малого грудних м'язів, підшкірної жирової клітковини з лімфатичними вузлами пахової, підключичної і підлопатковою ділянкою.

5. Велика радикальна мастектомія (операція Урбана — Холдінга) з видаленням парастернальних лімфатичних вузлів. Операція показана в разі великих або медіально розташованих пухлин з наявністю парастернальних метастазів. Характеризується високим ризиком інтраопераційної летальності.

6. Операції з реконструкції грудної залози виконують одночасно з мастектомією або як 2-й етап після повного загоєння первинної операційної рани.

Операція при РГЗ може бути радикальною або паліативною:

- видалення всієї ураженої залози необхідне в разі високої ймовірності багатофокусного захворювання; приблизно в 30—35 % випадків виявляють передракові або ракові ураження в прилеглих тканинах;

• видалення пахових лімфатичних вузлів необхідне для визначення ураження вузлів і коректного стадіювання захворювання.

Результати численних клінічних досліджень показали, що від видалення або збереження регіонарних лімфатичних вузлів залежить частота місцевих рецидивів, але це майже не впливає на 5- і 10-річну виживаність.

Відповідно до сучасної теорії Фішера прийнято вважати, що РГЗ вже на ранніх стадіях може бути дисемінованим захворюванням. Стає очевидною неможливість контролювати процес метастазування, який є основною причиною смертності при цій патології, і використовувати місцево-регіонарні методи лікування. Тому всі хворі з операбельним РГЗ повинні отримувати додаткове лікування.

**Комплексне лікування.** Подальший прогрес у терапії цього захворювання пов'язують з упровадженням комплексного лікування, яке окрім хірургічного та променевого включає хіміо- і гормонотерапію. У разі необхідності лікування доповнюють імунотерапією, кріовпливом, гіпертермією, гіперглікемією, лазерною терапією, застосуванням адаптогенів, колонієстимулювального фактора, модифікаторів хіміопроменевої терапії.

Додаткові лікувальні методи дають можливість по-новому підійти до проведення хіміопроменевої терапії, інтенсифікувати режими лікування, підвищити ефективність стандартних методик терапії РГЗ.

**Променева терапія** як компонент комбінованої терапії і самостійний метод лікування відіграє важливу роль у лікуванні РГЗ. Численними рандомізованими дослідженнями доведено, що променева терапія при ранньому РГЗ імовірно збільшує тривалість безрецидивного періоду, а при поширених формах — подовжує життя і поліпшує його якість. У клінічній практиці застосовують такі методики променевої терапії:

1) передопераційне опромінення, спрямоване на підвищення абластичності операції, курс великофракційного передопераційного опромінення на грудну залозу і зони регіонарного метастазування (РВД — 5 Гр, 5 фракцій; СВД — 25 Гр);

2) післяопераційну променеву терапію, спрямовану на профілактику місцевих рецидивів, — після видалення пухлини і пахових лімфатичних вузлів застосовують курс променевої терапії на ділянку грудної залози і регіонарні лімфатичні вузли у разі виявлення в них метастазів (РВД — 2—2,5 Гр, 5 фракцій, СВД — 37,5—40 Гр);

3) облігатну післяопераційну променеву терапію за наявності будь-якого із зазначених нижче факторів ризику:

- розмір первинної пухлини понад 5 см;
- наявність метастазів більше ніж у чотирьох пахових лімфатичних вузлах;
- поширення пухлини до лінії резекції, у грудну фасцію і/або м'яз або поширення її з лімфатичних вузлів у пахову жирову клітковину.

Хворі з високим ризиком віддаленого метастазування можуть отримувати променеву терапію до завершення ад'ювантної хіміотерапії або на її тлі (РВД 2—2,5 Гр, 5 фракцій; СВД — 37,5—40 Гр). Післяопераційне опромінення пахової ямки підвищує ризик розвитку набряку верхньої кінцівки;

4) паліативну променеву терапію в разі місцево-поширеного РГЗ для стабілізації процесу, а також на солітарні метастатичні вогнища в печінці і кістках (РВД — 2—2,5 Гр, 5 фракцій; СВД — до 60 Гр).

Дистанційну променеву терапію як самостійний метод лікування застосовують у разі РГЗ рідко, лише за наявності спеціальних показань:

- наявність абсолютних протипоказань до хірургічного лікування;
- відмова хворої від хірургічного лікування;
- неоперабельні форми захворювання.

**Системна хіміотерапія.** Хіміотерапія давно посіла міцні позиції в лікуванні РГЗ. Це зумовлено насамперед тим, що згідно із сучасними уявленнями ця патологія вже на ранній стадії набуває рис системного захворювання і потребує комплексного лікування. Поліхіміотерапія уповільнює розвиток місцевого рецидиву або запобігає йому, збільшує виживаність хворих із метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, поліпшує якість життя і продовжує його в разі поширеного пухлинного процесу. Останніми десятиріччями тривалість життя хворих на РГЗ значно зросла перш за все унаслідок широкого впровадження поліхіміотерапії.

За відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах хворим із гормоночутливими пухлинами і високим ризиком розвитку рецидиву призначають ад'ювантну хіміотерапію + тамоксифен (при цьому у жінок зі збереженим менструальним циклом припиняється функція яєчників), хворим із низьким ризиком можна призначати лише тамоксифен. Хворим із гормонорезистентними пухлинами за відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, але з високим ризиком розвитку рецидиву призначають хіміотерапію.

Хворим із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли і(або) несприятливими прогностичними факторами показане проведення 4—6 курсів системної поліхіміотерапії за стандартними схемами (CMF, CAF), у жінок зі збереженим менструальним циклом припиняється функція яєчників.

Ад'ювантна хіміотерапія найбільший ефект дає у пацієнток пременопаузального віку і сприяє зменшенню летальності упродовж 5 років на 30 %. Комбінована хіміотерапія ефективніша за монотерапію, особливо у групі хворих із метастатичним РГЗ. Шість курсів поліхіміотерапії за стандартними схемами протягом півроку — оптимальний за ефективністю і тривалістю метод лікування.

При місцево-поширеному РГЗ показана неoad'ювантна (паліативна) поліхіміотерапія з подальшим оцінюванням ефекту і вирішенням питання щодо проведення хірургічного лікування, комплексної або комбінованої терапії.

Основні схеми поліхіміотерапії наведено нижче.

1. Метотрексат, циклофосфамід, 5-фторурацил (CMF) — класична схема.
2. Хворим із високим ризиком розвитку рецидиву: циклофосфамід, доксорубіцин і 5-фторурацил (CAF). Ефективність у хворих із метастатичним РГЗ становить 65—80 %.

3. Альтернативні схеми для хворих із метастатичним раком: доксорубіцин, епірубіцин, тіоТЕФ, вінбластин, високі дози цисплатину, мітоміцин, мітоксантрон, таксотер, паклітаксел та інші хіміопрепарати.

4. Таргетна терапія герцептином при HER2/неу позитивному раку.

У ДОПЦ (Г.В. Бондар) розроблено ефективну методику лікування РГЗ із застосуванням ад'ювантної регіонарної поліхіміотерапії через систему внутрішньогрудної артерії, завдяки якій навіть при місцево-поширеному раку ( $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ ) можна досягти регресії пухлини у 84,7 % випадків і створити умови для виконання радикальної, у тому числі функціонально шадної, операції, а при неоперабельній пухлині — досягти стабілізації пухлинного процесу. Концентрація хіміопрепаратів у пухлині в разі внутрішньоартеріального введення підвищується у 2 рази, а в тканині лімфатичних вузлів — у 1,5 раза порівняно з внутрішньовенним введенням.



Іншим методом поліхіміотерапії, розробленим у ДОПЦ, є ендолімфатична хіміотерапія, що дає змогу за рахунок підвищення терапевтичної концентрації препарату в крові на тлі одночасного зниження частоти токсичних ускладнень поліпшити безпосередні та віддалені наслідки лікування. Ендолімфатична антибіотикохіміотерапія найефективніша при ускладнених, набрякових і повторно-інфільтративних формах РГЗ.

**Гормональна терапія.** На сьогодні гормонотерапія нарівні з хірургічним, променевим, хіміотерапевтичним та іншими відомими методами лікування РГЗ є одним із основних компонентів комплексної терапії цього захворювання.

Вивчено механізми дії гормональних препаратів, виділено фактори прогнозу гормоночутливості, найважливішими з яких є вік хворої, її менструальний статус і рівень рецепторів стероїдних гормонів у клітинах пухлини. Доведено, що велика кількість рецепторів естрогенів і прогестерону є сприятливим прогностичним фактором перебігу РГЗ. У подібних випадках антиестрогенна терапія дає можливість вірогідно підвищити виживаність хворих.

Вибір гормонального лікування ґрунтується на його безпеці і малотоксичності. Упровадження ефективних гормональних препаратів дало змогу відмовитися від хірургічних втручань: інгібітори ароматази (летрозол, екземестан) замінили адrenaлектомію, аналоги рилізінг-гормонів (гозерелін, лейпрорелін) — оваріоектомію, антиестрогени (тамоксифен, тореміфен) — застосування естрогенів у період постменопаузи, а прогестини (провера, депо-провера) частково замінили андрогени.

Останніми роками визначено основні фактори чутливості пухлини до гормонотерапії, серед яких: ступінь диференціювання пухлини, гістологічний ступінь злоякісності, наявність статевого хроматину, рецептори стероїдних гормонів. Визначення рецепторів стероїдних гормонів значною мірою допомагає сформулювати показання до гормонотерапії. Прогностична значущість цього параметра зберігається незалежно від виду гормонотерапії. Наявність у пухлинних клітинах рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PR) є найважливішими параметрами, які характеризують гормоночутливість пухлинних клітин РГЗ.

Ефективність гормонотерапії у хворих пременопаузального віку досягає 62—70 % при невідомому рецепторному статусі пухлини і до 73—81 % — при естроген-позитивних пухлинах. Зіставлення результатів застосування тамоксифену і оваріоектомії у цих хворих не виявило відмінностей ні в ефективності, ні у виживаності.

Гормонотерапію використовують у тому разі, коли пухлини є позитивними до рецепторів естрогенів і/або прогестерону, якщо у хворих виявлено ураження тільки кісткових або м'яких тканин або діагностовано обмежене безсимптомне вісцеральне ураження.

У пацієток, які раніше не вживали антиестрогени, антиестрогенна терапія є оптимальною формою гормонотерапії. Жінкам менопаузального віку, яких раніше лікували антиестрогенами, рекомендується застосування інгібіторів ароматази, прогестинів, андрогенів, естрогенів у високих дозах. Оваріоектомію (медикаментозну, хірургічну чи радіотерапевтичну) виконують пацієнткам зі збереженою репродуктивною функцією. Тим хворим, у яких у відповідь на гормональне лікування зменшуються розміри пухлини або настає тривала стабілізація процесу, у

разі початку прогресування захворювання слід проводити додаткову ендокринну терапію.

Нижче наведено деякі особливості застосування різних видів гормонотерапії:

- оваріоектомія ефективна тільки в жінок зі збереженою менструальною функцією або протягом ранньої менопаузи;
- інгібітори ароматази і естрогенів ефективні тільки у хворих у період природної чи індукованої постменопаузи;
- аналоги рилізінг-гормонів ефективні тільки у хворих репродуктивного віку;
- інгібітори ароматази більш ефективні при дисемінованих формах РГЗ.

**Найближчі та віддалені наслідки лікування.** За даними ESMO, при операбельних формах РГЗ 5-річна виживаність у рецепторпозитивних пацієнток становить близько 70 %, у рецепторнегативних — 50—55 %. Результатами аналізу багатоцентрових рандомізованих досліджень доведено, що органозберігальне лікування різко збільшує частоту місцевого рецидивування, однак практично не впливає на показники 5- і 10-річної виживаності.

При місцево-поширеному РГЗ 5-річна виживаність становить менше ніж 30 %, а наявність віддалених метастазів на момент первинного звернення визначає 5-річну виживаність не більше ніж 14 %.

Результати досліджень, проведених на базі ДОПЦ, показали, що використання режиму безперервної тривалої інфузії хіміопрепаратів у басейні внутрішньої грудної артерії у переважної більшості хворих із задавленими формами РГЗ дало можливість збільшити терміни безрецидивного періоду і підвищити середню тривалість життя до  $4,5 \pm 0,6$  року.

**Основні принципи хірургічної, медичної та соціальної реабілітації.** Збереження грудної залози, ураженої раковою пухлиною, є в ідеалі тим способом лікування, який не спричинює у хворой подвійного шоку («психологічного колапсу»), зумовленого втратою жіночності та надії на збереження звичного способу життя. Тривала клінічна практика переконує, що інстинкт збереження жіночності у значної частини хворих вищий за інстинкт самозбереження.

У низці країн запроваджено систему психосоціальної адаптації жінок, які зазнали оперативного втручання на грудній залозі. Така система включає кілька етапів: внутрішньолікарняна реабілітація, індивідуальне відвідування психолога, відвідування спеціальних клубів і пансіонів з виготовлення одягу, носіння якого дає змогу приховати косметичні дефекти, тощо.

**Диспансеризація.** Кожна хвора на РГЗ підлягає диспансерному спостереженню. На неї заводиться контрольна картка, у якій реєструються результати діагностики, діагноз, проведене і плановане лікування, ефективність лікування, дані контрольних оглядів і дати майбутніх оглядів. У 1-й рік спостереження пацієнток повинні оглядати щоквартально, далі — двічі на рік протягом 10 років.

**Первинна профілактика.** Ризик виникнення РГЗ та інших пухлин у різних країнах і групах населення широко варіює, причому ступінь його залежить передусім від типу пухлини. Як приклади можна навести більше ніж сторазові коливання показників захворюваності на рак губи, а також носоглотки, з одного боку, а з іншого — менше ніж десятикратні співвідношення захворюваності на РГЗ і рак яєчників. Співвідношення показників захворюваності для кожної локалізації пухлин у європейській популяції приблизно таке, як і в усьому світі. Тому правильно

вважати основною причиною відмінностей частоти злоякісних новоутворень у європейській популяції дію чинників навколишнього середовища, а не генетичні особливості.

Поки остаточно не з'ясовано причини і сам механізм розвитку доброякісних і злоякісних пухлин, повна і гарантована первинна профілактика РГЗ не може бути здійснена.

Водночас унаслідок численних експериментальних та епідеміологічних досліджень виявлено низку факторів, що підвищують ризик виникнення раку цієї локалізації. Відповідно є фактори, що знижують імовірність появи цих пухлин.

Щодо РГЗ промоторами канцерогенезу найчастіше є естрогени, що виробляються в яєчниках, надниркових залозах і за певних умов у жировій тканині. Естрогени можуть надходити в організм ззовні: з їжею або під час лікування різних захворювань, а також із протизаплідними засобами.

Відомо, що 50 % випадків раку пов'язані зі збільшенням середньої тривалості життя. Що вона вища в популяції, то частіше виникають злоякісні пухлини. Рак грудної залози та інші пухлини здебільшого виявляються у віці після 50 років. При короткій середній тривалості життя (менше ніж 40 років) більшість людей просто не доживають до тієї пори, коли виникає і клінічно проявляється це захворювання.

З плином часу змінилося багато зовнішніх елементів, які причетні до розвитку раку: особливості харчування, вплив радіації, інших фізичних або хімічних канцерогенів.

Зазнали явних змін і соціальні умови, пов'язані з особливостями формування сім'ї, віком вступу до шлюбу, віком першої вагітності і пологів, кількістю дітей, перебігом статевого життя, годуванням грудю. Змінилися конституціональні ознаки: збільшилися зріст і маса тіла жінок, раніше починається менструація і пізніше настає менопауза. Як наслідок, в останнє сторіччя загальна тривалість репродуктивного (дітородного) періоду збільшилася із середнього 20 років у XIX ст. майже до 40 років у наш час (тобто у 2 рази) з відповідним збільшенням тривалості естрогенних впливів гормонів яєчників на тканину грудної залози при скороченні середньої кількості пологів у 5–6 разів.

Не зважаючи на високий середній вік хворих на РГЗ (понад 55 років), є всі підстави стверджувати, що більшість пухлин провокується канцерогенними впливами набагато раніше — у віці від 25 до 35 років.

Усе різноманіття факторів ризику розвитку РГЗ можна звести до трьох основних груп:

1) фактори, що характеризують функціонування репродуктивної системи організму жінки (менструальна, статева, дітородна, лактаційна функції). Супутні захворювання жіночої статеві сфери мають вплив на цю систему і тісно пов'язані з її функцією;

2) генетичні чинники (наявність злоякісних пухлин, головним чином грудної залози, по лінії батька і матері);

3) попередні і супутні захворювання (патологічні процеси, пов'язані зі зміною ендокринно-обмінного тла організму).

У 1992–1994 рр. було започатковано три проекти хіміопрофілактики РГЗ на основі антиестрогенного препарату тамоксифену: в Італії, Англії та США. Найбільшим і добре продуманим виявився американський проект Бернарда Фішера.

До проекту було залучено 13 388 жінок із групи високого ризику. Із цієї групи 6681 жінка отримувала тамоксифен по 20 мг щодня протягом 5 років. Інша група (6707 жінок) протягом 5 років отримувала плацебо. Виявилося, що тамоксифен знижував ризик розвитку РГЗ на 49 %. Важливо відзначити, що тамоксифен зменшував майже на 70 % частоту розвитку гормонозалежних пухлин (містять рецептори до естрогенів), але не впливав на рецепторнегативні пухлини. Іншими словами, певною мірою вдалося визначити шляхи профілактики гормонозалежних форм (а їх близько 30 %). І поки не зрозуміло, як запобігти іншим, більш агресивним формам РГЗ.

Відзначено також підвищення ризику розвитку раку ендометрія в 2,5 раза порівнянно з контрольною групою жінок, які не отримували тамоксифен. Під час загального оцінювання користі і шкоди виявилося, що тамоксифен запобіг виникненню 120 випадків РГЗ і стимулював виникнення 21 випадку раку ендометрія I (виліковної) стадії. Користь перевищила ризик у 6 разів.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 1. Назвіть передракові захворювання грудної залози, частоту їх малигізації.

А. Фіброаденоматоз грудної залози (11—16 %), вузлова мастопатія (до 23 %), внутрішньопротокова аденома (12—18 %).

В. Фіброаденома грудної залози (3—11 %), дифузна мастопатія (до 32 %), внутрішньопротокова папілома (до 12 %).

С. Фіброаденома грудної залози (3—11 %), локалізована або дифузна мастопатія (до 32 %), хронічний мастит (3—5 %), утягнення соска (4—6 %).

Д. Фіброаденома грудної залози (3—11 %), локалізована або дифузна мастопатія (до 32 %), перенесений лактаційний мастит (5—7 %), гіпер- або гіпомастія.

Е. Фіброаденома грудної залози (9—11 %), вузлова, локалізована або дифузна мастопатія (до 25 %), доброякісні пухлини грудної залози (4—9 %).

### 2. ФКМ у репродуктивний період поєднується з гінекологічною патологією в такій послідовності:

А. Дисфункція яєчників, нейрообмінно-ендокринний синдром, міома матки, генітальний ендометріоз.

В. Міома матки, генітальний ендометріоз, дисфункція яєчників, нейрообмінно-ендокринний синдром.

С. Нейрообмінно-ендокринний синдром, міома матки, генітальний ендометріоз, дисфункція яєчників.

Д. Генітальний ендометріоз, міома матки, дисфункція яєчників, нейрообмінно-ендокринний синдром.

Е. Міома матки, генітальний ендометріоз, нейрообмінно-ендокринний синдром, дисфункція яєчників.

### 3. Яка клінічна картина дифузної форми ФКМ?

А. Безболісне набрякання грудної залози, яке може посилюватися в I фазу менструального циклу.

В. Болюче набрякання грудної залози (мастодинія), яке може посилюватися в I фазу менструального циклу, відсутність виділень із сосків.

С. Болюче набрякання окремих часточок грудної залози із формуванням вузлових утворень.

Д. Болюче набрякання грудної залози (мастодинія), яке може посилюватися в II фазу менструального циклу, виділення із сосків.

Е. Виділення із сосків, які можуть посилюватися в II фазу менструального циклу.

### 4. Яка клінічна картина вузлової форми ФКМ?

А. Болюче набрякання грудних залоз (мастодинія), яке може посилюватися в II фазу менструального циклу, виділення із сосків.

В. Болюче набрякання окремих часточок грудної залози із формуванням вузлових утворень.

- С. Виділення із сосків, які можуть посилюватися в II фазу менструального циклу.
- Д. Безболісне набрякання грудної залози, яке може посилюватися в I фазу менструального циклу.
- Е. Поява постійних вогнищ ущільнення в одній або обох грудних залозах, причому ці ущільнення можуть бути поодинокими чи множинними.
- 5. Назвіть основні методи первинної діагностики доброякісних пухлин грудної залози.**
- А. Огляд, КТ грудної залози і регіонарних зон, мамографія, біопсія пухлини, морфологічна верифікація.
- В. Пальпація, УЗД грудної залози, мамографія, пухлинні маркери, біопсія пухлини, морфологічна верифікація.
- С. Пальпація, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, пухлинні маркери (РЕА і АФП).
- Д. Пальпація, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, пункційна аспіраційна біопсія, морфологічна верифікація.
- Е. УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, пункційна трепанобіопсія, гістологічна верифікація.
- 6. Алгоритм первинної діагностики РГЗ.**
- А. УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, біопсія пунктату, гістологічна верифікація, сканування скелета, МРТ головного мозку.
- В. Огляд, пальпація, УЗД грудної залози, мамографія ураженої залози, пухлинні маркери, пункційна біопсія, морфологічна верифікація.
- С. Огляд, пальпація, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, визначення пухлинних маркерів (АФП і РЕА), секторальна резекція.
- Д. Огляд, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, біопсія пунктату, морфологічна верифікація, КТ грудної та черевної порожнини, сканування скелета.
- Е. Огляд, пальпація грудної залози і периферичних лімфатичних вузлів, УЗД або УЗД-томографія грудної залози і регіонарних зон, мамографія обох грудних залоз, пункційна біопсія, морфологічна верифікація, рентгенографія/КТ органів грудної клітки.
- 7. Методи скринінгу РГЗ.**
- А. Пальпація (самопальпація), УЗД (2—3 рази на рік) для жінок молодого віку, мамографія (1 раз на 2 роки) для жінок літнього віку, при передраковій патології і за підозри на рак.
- В. Визначення онкомаркерів, УЗД (2—3 рази на рік) для жінок молодого віку, мамографія (1 раз на 2 роки) для жінок літнього віку 2 рази на рік, при передраковій патології і за підозри на рак.
- С. Медико-генетична консультація, пальпація (самопальпація), мамографія щорічно для жінок молодого віку, 1—3 рази на рік — для жінок літнього віку, при передраковій патології і за підозри на рак.
- Д. Самопальпація, визначення онкомаркерів, аналізи крові та УЗД (2—3 рази на рік) для жінок молодого віку, мамографія (1—2 рази на рік) для жінок літнього віку, при передраковій патології і за підозри на рак.
- Е. Пальпація (самопальпація), УЗД (2—3 рази на рік), мамографія (1—2 рази на рік), при передраковій патології, онкомаркери (РЕА і АФП).
- 8. Методи морфологічної верифікації діагнозу РГЗ.**
- А. Цитологічне дослідження виділень із соска, пункційна аспіраційна біопсія, трепанобіопсія, секторальна резекція під місцевою анестезією.
- В. Цитологічне дослідження виділень із соска, пункційна аспіраційна біопсія, трепанобіопсія, секторальна резекція під загальним знеболенням.
- С. Пункційна аспіраційна біопсія, трепанобіопсія, секторальна резекція грудної залози під місцевою анестезією.
- Д. Цитологічне дослідження виділень із соска, трепанобіопсія, секторальна резекція грудної залози, визначення онкомаркерів.
- Е. Цитологічне дослідження виділень із соска, визначення онкомаркерів (АФП, РЕА), трепанобіопсія, секторальна резекція грудної залози під наркозом.
- 9. Жінка, 23 років, 2 тиж. тому виявила у правій грудній залозі безболісне, рухоме, не**

спаяне зі шкірою пухлиноподібне утворення діаметром до 20 мм, з рівними, чіткими контурами. Пальпаторно інші утворення і периферичні лімфатичні вузли не визначаються. Який можливий діагноз та алгоритм обстеження?

А. Фіброаденома грудної залози. Мамографія, визначення онкомаркерів (АФП і РЕА), морфологічна верифікація (аспіраційна пункційна біопсія), рентгенографія органів грудної клітки.

В. Доброякісна пухлина грудної залози. УЗД, мамографія грудної залози, гістологічна верифікація (аспіраційна пункційна біопсія), рентгенографія органів грудної клітки.

С. Пухлина грудної залози (фіброаденома). УЗД грудної залози, морфологічна верифікація (аспіраційна пункційна біопсія), рентгенографія органів грудної клітки.

Д. Рак грудної залози. УЗД і мамографія правої грудної залози, гістологічна верифікація (аспіраційна пункційна біопсія), визначення онкомаркерів, рентгенографія органів грудної клітки.

Е. Метастаз анонімної пухлини в грудну залозу. УЗД і мамографія грудної залози, визначення онкомаркерів, морфологічна верифікація (аспіраційна пункційна біопсія), рентгенографія органів грудної клітки.

10. Жінка, 23 років, 2 тиж. тому виявила у правій грудній залозі безболісне, рухоме, не спаяне зі шкірою пухлиноподібне утворення діаметром до 20 мм, з рівними, чіткими контурами. Під час УЗД інші утворення і периферичні лімфатичні вузли не визначаються. Цитологічне дослідження пунктату виявило елементи фіброаденоми з проліферацією. Який можливий діагноз та алгоритм обстеження?

А. РГЗ. Секторальна резекція грудної залози під місцевою анестезією з експрес-гістологічним дослідженням.

В. Доброякісна пухлина грудної залози. Вилучення пухлини під місцевою анестезією з плановим гістологічним дослідженням.

С. Фіброаденома грудної залози. Економічне видалення пухлини під загальним знеболенням з експрес-гістологічним дослідженням.

Д. Пухлина грудної залози (фіброаденома). Секторальна резекція грудної залози під загальним знеболенням з експрес-гістологічним дослідженням.

Е. Метастаз анонімної пухлини в грудну залозу. Визначення онкомаркерів і резекція грудної залози під загальним знеболенням з експрес-гістологічним дослідженням.

11. Назвіть основні неспадкові фактори ризику розвитку РГЗ.

А. Рання менструація, рання або пізня менопауза, відсутність або пізній початок статевого життя, пізні перші пологи, короткий період лактації, часті аборти, ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, захворювання печінки, гіпотиреоз, дисгормональні захворювання грудної залози.

В. Куріння, вживання алкоголю, пізня менструація, пізня менопауза, відсутність або пізній початок статевого життя, ранні перші пологи, короткий період лактації, часті аборти, ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, захворювання печінки, гіпотиреоз, дисгормональні захворювання грудної залози.

С. Рання менопауза, відсутність або ранній початок статевого життя, пізні перші пологи, тривалий період лактації, часті аборти, ожиріння, артеріальна гіпотензія, цукровий діабет, атеросклероз, захворювання печінки, гіпертиреоз, дисгормональні захворювання грудної залози.

Д. Куріння, неправильне харчування, пізня менопауза, пізні перші пологи, короткий період лактації, часті аборти, ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, гепатит А, В, С, гіпотиреоз, дисгормональні захворювання грудної залози.

Е. Рання менопауза, відсутність або пізній початок статевого життя, ранні перші пологи, короткий період лактації, часті аборти, ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, захворювання печінки, гіпертиреоз, дисгормональні захворювання грудної залози.

12. Назвіть регіонарні лімфатичні вузли грудної залози.

А. Пахові, під- і надключичні, підлопаткові, інтрамамарні.

- В. Пахові, підлопаткові, надключичні, інтрамамарні.  
 С. Пахові, під- і надключичні, внутрішньогрудні.  
 D. Пахові, під- і надключичні, інтрамамарні.  
 Е. Пахові, підлопаткові, надключичні, внутрішньогрудні, інтрамамарні.
- 13. Які клініко-морфологічні форми РГЗ?**  
 А. Вузловий, дифузний (набряково-інфільтративний, маститоподібний, бешихоподібний, панцирний, лімфангоїтний), рак Педжета.  
 В. Вузловий, багатовузловий, дифузний, набряково-інфільтративний, маститоподібний (бешихоподібний), панцирний, рак Педжета.  
 С. Дифузний, інфільтративно-набряковий, маститоподібний, бешихоподібний, панцирний, лімфангоїтний), рак грудного кружалця, рак соска.  
 D. Багатовузловий, внутрішньопротоковий, дифузний (набряково-інфільтративний, маститоподібний, бешихоподібний, панцирний, лімфангоїтний), рак грудного кружалця, рак Педжета.  
 Е. Кістозний, дифузний (набряково-інфільтративний, маститоподібний, бешихоподібний, панцирний, внутрішньопротоковий), рак Педжета.
- 14. Яка теорія Фішера про закономірності розвитку РГЗ?**  
 А. Метастази в пахових лімфатичних вузлах є ймовірною ознакою розвитку гематогенної дисемінації, системного характеру пухлинного процесу та необхідності паліативної терапії.  
 В. Метастази у пахових лімфатичних вузлах є ймовірною ознакою розвитку гематогенної дисемінації і отже, необхідності системної терапії захворювання.  
 С. Метастази у пахових лімфатичних вузлах є ознакою розвитку гематогенної дисемінації і свідчать про необхідність хіміотерапії.  
 D. Метастази у пахових лімфатичних вузлах свідчать про гематогенну дисемінацію, системний характер пухлинного процесу і невиліковність захворювання.
- Е. Метастази у пахових лімфатичних вузлах є ймовірною ознакою розвитку гематогенної дисемінації і необхідності передопераційної хіміопроменевої терапії.
- 15. Назвіть клінічні прояви РГЗ.**  
 А. Схуднення, пальпаторне визначення ущільнення у грудній залозі, кров'яністі виділення із соска, поява болю і відчуття дискомфорту у грудній залозі, порушення менструального циклу.  
 В. Загальна слабкість, нездужання, пальпаторне визначення ущільнення у грудній залозі, виділення із соска, поява болю і відчуття дискомфорту у грудній залозі, порушення менструального циклу.  
 С. Пальпаторне визначення ущільнення, виділення із соска, утягнення соска, поява болю і відчуття дискомфорту у грудній залозі, порушення менструального циклу.  
 D. Патологічні виділення із соска, набряк, біль і відчуття дискомфорту у грудній залозі, нудота, стомлюваність, порушення менструального циклу.  
 Е. Деформація, набряк і пальпаторне визначення ущільнення, утягнення соска, поява болю і відчуття дискомфорту у грудній залозі, порушення менструального циклу.
- 16. Назвіть основні методи первинної діагностики РГЗ.**  
 А. Огляд, КТ грудної залози і регіонарних зон, мамографія, біопсія пунктату, взятого з грудної залози, морфологічна верифікація.  
 В. Пальпація, УЗД грудної залози, мамографія, пухлинні маркери, пункційна біопсія, морфологічна верифікація.  
 С. Пальпація, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, дослідження пухлинних маркерів (РЕА і АФП).  
 D. Пальпація, УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, пункційна аспіраційна біопсія, морфологічна верифікація.  
 Е. УЗД грудної залози і регіонарних зон, мамографія, пункційна трепанобіопсія, гістологічна верифікація.

**Відповіді:** 1 — Е, 2 — А, 3 — D, 4 — Е, 5 — D, 6 — Е, 7 — А, 8 — В, 9 — С, 10 — С, 11 — А, 12 — С, 13 — А, 14 — А, 15 — С, 16 — D.

### **ПУХЛИНИ ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ**

#### **13.1. РАК СТРАВХОДУ**

**Епідеміологія.** Рак стравоходу (РС) — епітеліальна злоякісна пухлина, одне із найпоширеніших захворювань цього органа. У структурі захворюваності рак стравоходу посідає 6-е місце (3 %), а серед пухлин органів травної системи — 3-є (після раку шлунка і товстої кишки). За даними ВООЗ, щороку у світі реєструють 400—450 тис. первинних хворих на РС і щороку 300—350 тис. осіб помирають від цього захворювання. Протягом останніх десятиліть показник захворюваності підвищується, при цьому показник смертності майже такий, як показник захворюваності. При РС спостерігають найвищий показник однорічної летальності, а показники 5-річної виживаності не перевищують 3,5—13 %. Протягом багатьох десятиліть популяційна виживаність хворих на РС не перевищує 5 % у Європі і 10 % у США.

На початку ХХ ст. частота РС становила менше ніж 0,2 % загальної кількості пухлин. Нині у більшості країн світу це захворювання становить близько 2—3 % усіх випадків злоякісних пухлин. Хворіють переважно особи літнього віку (40 % віком понад 70 років), пік захворюваності припадає на 56—60 років. Жодну злоякісну пухлину не характеризує така географічна залежність, як РС. Показник захворюваності в різних регіонах може різнитися в 15—20 разів. Найвищий показник захворюваності зареєстровано в Південно-Східній Азії, деяких країнах Південної Африки (Лесото, Малаві, Ботсвана). Ця патологія часто трапляється у північних регіонах, у регіоні Каспійського моря, Північному Китаї й Афганістані. Частота РС тут коливається від 100 до 200 випадків на 100 тис. населення, при цьому питома вага плоскоклітинного раку досягає 90 %. Показник захворюваності на РС у європейських країнах становить у середньому 3,6 на 100 тис., окрім Великої Британії (12) і Франції (9,7), де ця патологія є досить серйозною проблемою. Частота захворюваності в Україні становить близько 3,8 на 100 тис. населення. Найвищий показник (6,7—6,1) захворюваності у Вінницькій, Чернігівській, Сумській областях; нижчий (менше ніж 4) — у східному й південному регіонах і мінімальний (2,8—2,3) — у Тернопільській та Івано-Франківській областях.

**Етіологія.** У виникненні РС важливу роль відіграють різні чинники. Високий показник захворюваності у прибережних районах Північного Льодовитого океану й Тибеті свідчить про вплив природних гідрогеохімічних чинників — у ґрунті цих регіонів підвищений уміст майже всіх мікроелементів. Безсумнівно, відіграють роль і місцеві особливості харчування: уживання надмірно гарячої або холодної їжі, сирої риби, дефіцит низки вітамінів, уживання мішних спиртних напоїв і куріння (саме останні два фактори зумовлюють вищу частоту захворювання у чо-



ловіків). У Європі й Північній Америці головними причинами РС вважають куріння й уживання алкоголю. Етіологічні фактори високої захворюваності в азійських країнах не зовсім зрозумілі. Результати досліджень, проведених у Китаї, Ірані і країнах Середньої Азії, засвідчили зв'язок захворюваності з високою мінералізацією питної води, дефіцитом вітамінів, уживанням опію, гарячої їжі, а також продуктів, у яких через неправильне зберігання могли утворитися канцерогенні гриби й нітрозаміни. Безсумнівний етіологічний чинник — постійне хімічне, механічне й термічне подразнення слизової оболонки стравоходу, що зумовлює хронічний езофагіт і диспластичний процес. Тривалий контакт слизової оболонки стравоходу із хлоридною кислотою призводить до розвитку запалення, а за деяких обставин — до її звирозкування і подальшої малігнізації. Хронічний езофагіт у поєднанні з лейкоплакією може трансформуватися в РС у 4—5,5 % випадків. Серед етіологічних чинників, пов'язаних з дієтою, виділяють також дефіцит цинку, молібдену й вітаміну А. Певну роль у виникненні РС відіграють професійні чинники. Відомо, що частота захворювання вища у працівників гумової (нітрозаміни) і поліграфічної (бензол, азбест) промисловості. Тривають дослідження щодо вивчення клітинних і молекулярних механізмів канцерогенезу при РС. Визначено, що анеуплідність, яку не спостерігають у здоровому епітелії, при важких дисплазіях слизової оболонки стравоходу досягає 28 %, а в разі зрілих пухлин — 84—94 %.

### Передракові захворювання стравоходу

До передракових захворювань стравоходу належать синдром Пламмера—Вінсона, опікові стриктури, ахалазія стравоходу, стравохід Баррета, дивертикул стравоходу, хронічний рефлюкс-езофагіт, папіломавірусна інфекція, тилоз.

**Синдром Пламмера—Вінсона** характеризується розвитком хронічного езофагіту, зумовленого дефіцитом заліза, фіброзними змінами стінки стравоходу і дисфагією. Імовірність виникнення раку досягає 10 % і швидше за все пов'язана із травматизацією слизової оболонки на тлі хронічного езофагіту.

**Тилоз**, або локальна долонно-підшвова кератодермія, — рідкісна спадкова патологія з аутосомно-домінантним типом передачі, характеризується розвитком аномального плоского епітелію слизової оболонки стравоходу, у якому виявляють ген 17g25. У цих хворих ризик розвитку раку на тлі хронічного езофагіту у 5—10 разів вищий, ніж у загальній популяції.

**Рубцева стриктура стравоходу** також є причиною розвитку РС унаслідок постійного травмування слизової оболонки на тлі хронічного езофагіту, тому малігнізація відбувається через 20—30 років після опіку.

**Ахалазія** — дилатація нижньогрудного відділу стравоходу внаслідок порушення моторики й дисфункції кардіального сфінктера, у 16—20 разів підвищує ризик розвитку раку. Пухлина виникає у середньому через 15—17 років від початку захворювання унаслідок хронічного подразнення слизової оболонки дилатованого відділу стравоходу їжею, що не евакуюється.

**Папіломавірусна інфекція** — одна з основних причин РС в Азії й Південній Африці.

**Гастроезофагальна рефлюксна хвороба** призводить до розвитку стравоходу Баррета (циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу, що супроводжується розвитком стриктури або звирозкуванням) — однієї з найчастіших при-

чин аденокарциноми нижньої третини стравоходу. У середині минулого сторіччя аденокарциному діагностували лише у 2—3 % хворих на РС, нині в розвинених країнах вона становить до 60 % усіх пухлин стравоходу, при цьому більшість із них розвиваються на тлі стравоходу Баррета.

**Стравохід Баррета** розвивається на тлі гастроєзофагальної рефлюксної хвороби і проявляється під час гістологічного дослідження наявністю клітин циліндричного епітелію кишкового типу (клітин Панета), келихоподібних клітин і клітин на зразок епітелію кардіального або фундального відділів шлунка. Захворювання зумовлене переїданням і малорухомим способом життя, підвищенням внутрішньочеревного тиску, що призводить до гастроєзофагального рефлюксу. Основний метод діагностики стравоходу Баррета — ендоскопічне дослідження, під час якого виявляють зону гіперемії слизової оболонки стравоходу у вигляді вогнищ або «язиків полум'я», що поширюється до рівня верхньої межі нижнього стравохідного сфінктера. Захворювання у 2,5—4 рази частіше виникає у чоловіків, ніж у жінок, у Європі його частота становить 0,4 % — у популяції, 1 % — у вікових групах понад 60 років і 5 % — на тлі гастроєзофагальної рефлюксної хвороби. Важливо те, що стравохід Баррета перебігає безсимптомно, частота клінічних проявів становить 22,6 випадків на 100 тис. населення, а під час аутопсії його виявляють у 376 випадках на 100 тис. У разі низького ступеня дисплазії слизової оболонки стравоходу аденокарцинома виникає у 0,5 % хворих (на рік), високого — у 6 %, розвиток кишкової метаблазії підвищує ризик малігнізації на тлі стравоходу Баррета в 30—125 разів. Із кожних 100 пацієнтів із ураженням завдовжки понад 3 см у 60 % розвивається стриктура, у 40 % — звирозкування, а в 10—12 % — аденокарцинома. Клінічні прояви стравоходу Баррета нагадують симптоми гастроєзофагального рефлюксу: печія, дискомфорт за грудниною після споживання їжі і натще, можливий розвиток дисфагії. Оскільки перебудова епітелію має захисний характер, печія найчастіше виражена слабо або її взагалі немає. На початку захворювання клінічна картина більш виражена, а в міру перебудови епітелію прояви її послаблюються. Основним методом діагностики вважають динамічне спостереження з повторними хромоендоскопічними дослідженнями не рідше одного разу на рік. Морфологічно підтверджену дисплазію низького ступеня лікують консервативно, виявлення тяжкої дисплазії необхідно розцінювати як показання до хірургічного лікування.

**Хронічний езофагіт** можна зарахувати не лише до фонових захворювань, а й до факультативного передраку. До облігатних передракових захворювань належать також *лейкоплакія, виразка стравоходу й епітеліальні доброякісні пухлини стравоходу (папілома, аденома)*.

### Лімфатична система стравоходу

Лімфатична система стравоходу представлена сіткою капілярів і судин, що розміщуються в слизовій і м'язовій оболонках, підслизовому прошарку, а також в адвентиції. Найрозвиненішою є підслизова сітка лімфатичних судин, де розташовані лімфатичні колектори по всій довжині стравоходу у висхідному й низхідному напрямках, зв'язуючи лімфатичні сітки всіх прошарків стравоходу. Лімфатичні вузли лежать у середостінні навколо стравоходу.

Виділяють такі регіонарні лімфатичні вузли стравоходу відповідно до класифікації TNM: для шийного відділу — шийні й надключичні; для грудного відділу —

верхні й нижні навколостравохідні, біфуркаційні, медіастинальні, перигастральні (включаючи черевні).

Рак стравоходу має високий метастатичний потенціал, метастазує лімфогенним, гематогенним та імплантаційним шляхами. Основний шлях метастазування — лімфогенний. У разі ураження підслизового прошарку (T<sub>1</sub>) метастази в регіонарних (параезофагальних) лімфатичних вузлах визначають у 60 % випадків, а в разі ураження адвентиції — у 90 %. У разі застосування ІГХ-методів дослідження частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах зростає ще на 15—17 % за рахунок виявлення мікрометастазів. Якщо пухлина локалізована в грудному відділі стравоходу, висока ймовірність метастатичного ураження лімфатичних вузлів, розміщених у трьох анатомічних зонах: на шії, у середостінні й нижче від діафрагми. При цьому так звані «стрибальні» метастази виявляють у 20 % випадків. Віддалені метастази найчастіше з'являються у печінці, легенях, кістках скелета.

### Гістологічна класифікація пухлин стравоходу

#### *I. Епітеліальні пухлини.*

А. Доброякісні — плоскоклітинна папілома.

Б. Злоякісні: плоскоклітинний рак, аденокарцинома, залозисто-кістозний рак, мукоепідермоїдний рак, залозисто-плоскоклітинний рак, недиференційований рак.

#### *II. Неепітеліальні пухлини.*

А. Доброякісні (лейоміома й ін.).

Б. Злоякісні (лейоміосаркома й ін.).

#### *III. Змішані пухлини (карциносаркома, меланома й ін.).*

#### *IV. Вторинні пухлини.*

V. Пухлини, що не класифікуються.

#### *VI. Пухлиноподібні процеси (гетеротопії, кісти й ін.).*

Велика кількість злоякісних пухлин стравоходу представлена плоскоклітинним раком (60—90 %), аденокарцинома трапляється значно рідше. Однак останніми роками в західних країнах аденокарцинома становить до 50 % випадків РС. Макроскопічно розрізняють екзофітний, інфільтративний і змішаний ріст пухлини. Прогностично найнесприятливішими є виразково-інфільтративна й інфільтративно-стенозуювальна форми.

### Класифікація раку стравоходу за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу і розподіл пухлин за гістологічним типом.

|                 |                                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|
| T <sub>is</sub> | Карцинома <i>in situ</i>                                  |
| T <sub>1</sub>  | Пухлина інфільтрує слизову оболонку, підслизовий прошарок |
| T <sub>2</sub>  | Пухлина проростає в м'язову оболонку                      |
| T <sub>3</sub>  | Пухлина проростає в адвентицію (сполучну тканину)         |

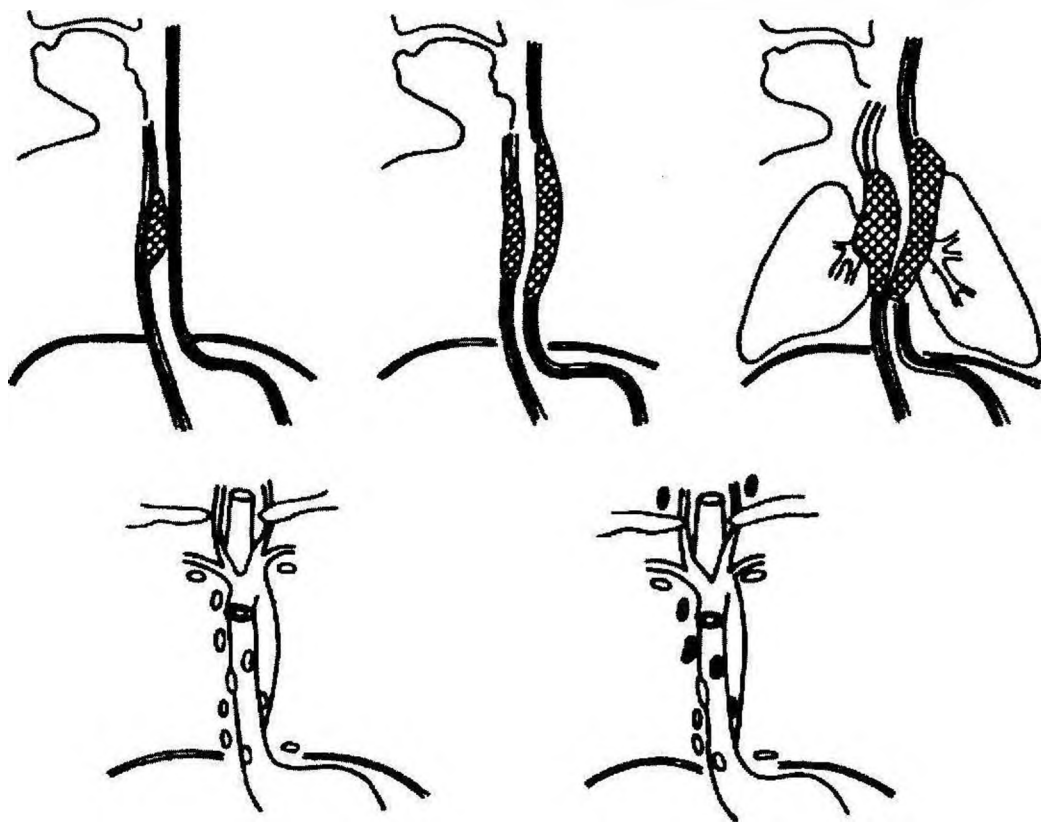
|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| T <sub>4</sub>  | Пухлина поширюється на прилеглі структури                    |
| N <sub>1</sub>  | Метастази в регіонарні лімфатичні вузли                      |
| M <sub>1</sub>  | Віддалені метастази                                          |
| M <sub>1a</sub> | Черевні лімфатичні вузли                                     |
| M <sub>1a</sub> | Шийні лімфатичні вузли                                       |
| M <sub>1b</sub> | Інші віддалені метастази                                     |
| M <sub>1c</sub> | Віддалені метастази, включаючи нерегіонарні лімфатичні вузли |

#### Групування за стадіями

|            |                |                |                 |
|------------|----------------|----------------|-----------------|
| Стадія 0   | T <sub>0</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub>  |
| Стадія I   | T <sub>1</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub>  |
| Стадія IIA | T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub>  |
|            | T <sub>3</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub>  |
| Стадія IIB | T <sub>1</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub>  |
|            | T <sub>2</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub>  |
| Стадія III | T <sub>3</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub>  |
|            | T <sub>4</sub> | Будь-яка N     | M <sub>0</sub>  |
| Стадія IV  | Будь-яка T     | Будь-яка N     | M <sub>1</sub>  |
| Стадія IVA | Будь-яка T     | Будь-яка N     | M <sub>1a</sub> |
| Стадія IVB | Будь-яка T     | Будь-яка N     | M <sub>1b</sub> |

**Клінічна картина.** Симптоми РС у різних стадіях його розвитку дуже різноманітні. У ранній стадії специфічних симптомів захворювання немає і його можна діагностувати лише за допомогою цілеспрямованого ендоскопічного дослідження. Тривалість доклінічного періоду при РС може сягати 1–2 років. Клінічні прояви захворювання здебільшого з'являються тоді, коли ріст пухлини призводить до будь-якого порушення функції органа. Часом появи клінічної картини захворювання передують скарги на відчуття дискомфорту і печіння за грудниною. У більшості випадків початкові клінічні прояви пов'язані зі звуженням просвіту стравоходу і порушенням проходження харчової грудки. У 85–90 % спостережень непрохідність стравоходу зумовлена наявністю раку і лише в 10–15 % причина непрохідності криється у рубцевій стриктурі, ахалазії, пептичній виразці, дивертикулі, грижі стравохідного отвору діафрагми тощо. Схему росту і шляхи лімфогенного метастазування раку стравоходу показано на мал. 9.

**Дисфагія** — провідний і найбільш ранній симптом РС — це порушення проходження харчової грудки стравоходом різного ступеня вираженості. Дисфагія виникає відносно рано, проте хворі, серед яких переважають чоловіки-курці, які зловживають алкоголем, найчастіше не надають значення епізодичним проявам захворювання, тому від появи скарг до моменту звернення до лікаря минає в середньому 2–4 міс. Ранній РС не створює перешкоди для проходження їжі, але



Мал. 9. Схема росту та шляхи лімфогенного метастазування раку стравоходу

він є слабким подразником, який під час хвилювання, вживання спиртних напоїв, спецій зумовлює виникнення епізодичного спазму — ідеться про функціональну фазу дисфагії при РС. З ростом пухлини, коли вона уражує близько 2/3 обводу стінки органа і звужує його просвіт на 50—75 %, настає органічна фаза дисфагії.

Розрізняють такі стадії вираженості дисфагії (за А.І. Савицьким):

- I — утруднене проходження стравоходом грубої їжі (хліба, м'яса);
- II — утруднене проходження напіврідкої їжі (супів, каш);
- III — утруднене проходження рідкої їжі (води, соку тощо);
- IV — повна відсутність прохідності їжі стравоходом.

Для РС характерне швидке наростання інтенсивності дисфагії на відміну від стабільного характеру порушень при доброякісних пухлинах стравоходу.

**Гіперсалівація і регургітація** також з'являються в разі вираженого стенозу, їх вважають ознаками утруднення проходження їжі й посилення секреції слизових залоз стінки стравоходу незалежно від того, яким патологічним процесом воно спричинене. Тому такий симптом не специфічний для РС.

**Біль** при цьому захворюванні відзначають досить часто: тупий, невизначений, ниючий, нагадує стенокардію (але без змін на ЕКГ). Біль може спостерігатися

поза зв'язком з дисфагією або виникає під час проковтування їжі. Біль під час ковтання (одинофагія), що іррадіює у спину, часто свідчить про звирозкування пухлини, тоді як біль за грудниною, не пов'язаний із ковтанням, характерний для поширення пухлини на середостіння і діафрагму. Біль зазвичай свідчить про місцево-поширений пухлинний процес. Наявність загальних симптомів, виражених різною мірою, характерна для більше ніж 50 % хворих із поширеним раку стравоходу.

**Зменшення маси тіла** пов'язане переважно з вимушеним зменшенням кількості спожитої їжі й рідини внаслідок дисфагії і прогресує з її наростанням. Однак часом відзначають виражене зменшення маси тіла без суттєвих порушень прохідності стравоходу, що свідчить про метаболічні порушення внаслідок впливу гуморальних факторів, що продукуються пухлиною. Пізніше настає згущення крові, що супроводжується гіперглобулінемією і підвищенням рівня гемоглобіну крові.

**Бронхопульмональні порушення:** кашель, виділення мокротиння (гнійного, з домішками їжі тощо), кровохаркання, осиплість голосу — свідчать про поширення пухлини на трахеобронхіальне дерево й легені; ураження медіастинальних лімфатичних вузлів і можливе утворення стравохідно-bronхіальної нориці супроводжується нападами сильного кашлю під час споживання їжі або рідини.

**Субфебрилітет (постійний або переміжний), іноді гектичну гарячку** спостерігають унаслідок некрозу й інфікування пухлини, що супроводжується всмоктуванням продуктів її розпаду. Температурна реакція важко коригується жарознижувальними засобами.

**Анемія** при РС розвивається рідко внаслідок розпаду або звирозкування пухлини, іноді тривалий час може бути єдиним симптомом захворювання, супроводжується загальною слабкістю, апатією, зниженням працездатності й іншими характерними симптомами. Суб'єктивно: епізоди мелени (дльогтеподібні чорні рідкі випорожнення) або оформленого чорного калу. Задишка, відчуття ядухи, осиплість голосу, афонія, болючий гавкаючий кашель можуть бути наслідком залучення до процесу блукаючого або поворотного нерва; симптом Бернара—Горнера (птоз, міоз і енофтальм) зумовлений ураженням симпатичного стовбура. Запах із рота, неприємний присмак у роті, відрижка, нудота, зригування частіше трапляються у разі поширеного РС. Вірогідними ознаками поширеного раку за відповідної клінічної картини можуть бути збільшені лімфатичні вузли у надключичних ділянках, частіше ліворуч (метастаз Вірхова), і шийних.

**Діагностика РС** має бути комплексною і ґрунтуватися на результатах клінічних, інструментальних і морфологічних методів обстеження. Прийнято розрізняти два етапи діагностики захворювання: первинну — спрямовану на виявлення пухлини, й уточнювальну — для визначення поширеності процесу. Під час первинної діагностики вивчають скарги, анамнез, виконують рентгенологічне дослідження й езофагоскопію.

Контрастне рентгенологічне дослідження застосовують на початкових етапах обстеження, перед ендоскопією для уточнення характеру патології, локалізації і поширеності процесу. Рентгенологічне дослідження дає змогу отримати інформацію про локалізацію і розміри пухлини, про функціональний стан органа в цілому (наявність спазму стінок стравоходу, ахалазії кардії, грижі стравохідного отвору діафрагми тощо), виявити дивертикули стравоходу перед ендоскопічним дослідженням.

Езофагоскопія з біопсією — основний метод діагностики РС, але проводять її після попереднього рентгеноконтрастного дослідження. За підозри на злоякісний процес завжди обов'язково виконують шипкову або щіткову біопсію. Для підвищення ефективності дослідження, особливо у ранній стадії, застосовують хромоендоскопію з фарбуванням слизової оболонки стравоходу абсорбційними барвниками: розчином Люголя або метиленовим синім.

Під час уточнювальної діагностики використовують комплекс різних досліджень, що включає як неінвазивні (УЗД, КТ, ПЕТ, остеосцинтиграфія), так і інвазивні методи (торакоскопія, лапароскопія).

Сучасні методи УЗД (ендосонографія) найефективніші для уточнення глибини інвазії пухлини (особливо при  $T_1$ – $T_2$ ) і ступеня залучення до процесу лімфатичних вузлів середостіння. За їх допомогою можлива тонкогальова пункційна біопсія медіастинальних лімфатичних вузлів. ЕндоУЗД дає змогу виявити майже невидиму пухлину, що локалізується лише у слизовій оболонці стравоходу, а в пацієнтів з потенційно резектабельними пухлинами дає можливість вибрати найраціональніший підхід до оперативного лікування.

КТ — традиційний метод обстеження при раку стравоходу. КТ з високим ступенем вірогідності дає змогу виявити поширення пухлини на структури середостіння, зміни в медіастинальних лімфатичних вузлах і органах грудної клітки та черевної порожнини (виявлення віддалених метастазів).

ПЕТ і МРТ є достатньо ефективними щодо діагностики раку стравоходу, однак застосовують їх рідше, переважно для визначення стадії поширених форм захворювання.

Інвазивні методи (торакоскопію, лапароскопію) використовують для уточнення поширеності пухлинного процесу в грудній і черевній порожнині. Під час відеоторакоскопії стає можливою візуалізація і прицільна біопсія уражень медіастинальної плеври, перикарда, лімфатичних вузлів середостіння і кореня легень тощо. Для цього ж за показаннями виконують лапароскопію.

### **Алгоритм діагностики раку стравоходу**

#### *Первинна діагностика:*

- скарги (дисфагія, біль, салівація), анамнез;
- контрастна рентгенографія стравоходу (характер, локалізація і довжина процесу);
- фіброезофагоскопія (хромоезофагоскопія), біопсія (морфологічна верифікація).

#### *Уточнювальна діагностика:*

- ендоУЗД, КТ середостіння (уточнення глибини інвазії та місцевої поширеності процесу);
- КТ черевної порожнини, лапароскопія (виявлення віддалених метастазів).

**Рання діагностика РС** ґрунтується на своєчасному застосуванні рентгеноконтрастного дослідження, надалі — обов'язкової езофагоскопії (хромоезофагоскопії) з біопсією у разі будь-яких, навіть мінімальних проявів, що дають змогу запідозрити захворювання. У пацієнтів груп ризику із передпухлинною патологією і хронічними захворюваннями стравоходу ендоскопічне дослідження проводять регулярно — щороку або кілька разів на рік. Методи скринінгу РС не розроблено.

**Диференціальна діагностика.** Диференціювати РС на ранній стадії необхідно від патологічних процесів, що супроводжуються подібною клінічною картиною: неспецифічних запальних процесів (катаральний, виразковий і рубцево-виразковий езофагіт), рубцевих звужень стравоходу, спазмів стравоходу, доброякісних пухлин (поліпи, аденоми, фіброми, нейрофіброми, міоми, лейоміоми), виразкових процесів стравоходу (пептична виразка, туберкульоз, сифіліс, актиномікоз), дивертикулів, ретенційних кіст, пристінково розмішених сторонніх предметів стравоходу тощо. Серед патологічних процесів заднього середостіння, що спричиняють звуження просвіту стравоходу і симулюють рак, необхідно зазначити такі: аневризму аорти, пухлини заднього середостіння, пакети бронхіальних лімфатичних вузлів при туберкульозі й лімфогранулематозі, аномалії відходження судин (подвійна дуга аорти тощо). Для диференціальної діагностики застосовують усі вищенаведені діагностичні методи, з яких основний і завершальний — морфологічне підтвердження діагнозу.

**Лікування РС** залишається однією з найскладніших і найактуальніших проблем сучасної онкології. На сучасному етапі розраховувати на досить високі показники виживаності хворих із цією патологією можна лише на основі застосування комбінованої терапії. Історія лікування РС розпочалася наприкінці XIX ст. Задній позаплевральний доступ до грудного відділу стравоходу розробив І.І. Насилов (1888). Першу подібну операцію виконав А.А. Бобров (1889). У 1913 р. Денк запропонував шийно-черевний спосіб видалення грудного відділу стравоходу (метод тунелювання). Першу успішну операцію за цією методикою виконав через 20 років Grey Turner, надалі цю методику розвивав А.Г. Савіних (1944). Лівобічний трансторакальний доступ до грудного відділу стравоходу розробив у 1900—1902 рр. В.Д. Добромислов. У 1913 р. цю методику на практиці використовував Thorek. Одномоментну лівобічну трансторакальну резекцію стравоходу із пластикою шлунком уперше виконав Garlock у 1943 р., а в 1946 р. Lewis розробив методику одномоментної операції із застосуванням лапаротомії і подальшої правобічної торакотомії, що дотепер у різних модифікаціях є основним методом хірургічного лікування раку грудного відділу стравоходу. У 1950 р. Harrison і Picket запропонували видаляти високорозміщені пухлини стравоходу із трьох доступів: лапаротомного, торакотомного й шийного. У 1984 р. вітчизняні хірурги (Г.В. Бондар, О.Ю. Попович) розробили й успішно реалізували методику одномоментної синхронної операції при РС, коли дві бригади хірургів працюють одночасно в черевній і грудній порожнинах. Великий досвід — понад 1200 операцій — комбінованої терапії РС з оригінальним циркулярним механічним анастомозом накопичено у Київському НДІ онкології (В.Л. Ганул, С.І. Кіркілевський).

**Хірургічне лікування.** Основний метод лікування РС — хірургічний, однак через украй низьке раннє виявлення захворювання лише в 10—16 % хворих можливе хірургічне й комбіноване лікування. Застосовують два види хірургічних втручань: радикальні операції і паліативні (симптоматичні). Мета радикальної операції — повне видалення основної пухлини і регіонарних метастазів. Паліативні операції спрямовані на відновлення прохідності стравоходу, запобігання ускладненням пухлинного процесу і тимчасове поліпшення якості життя хворих. Нині при РС перевагу віддають одномоментним хірургічним втручанням із двозональною (торакоабдомінальною) або тризональною (торакоабдомінальною і шийно-надключичною) лімфодиссекцією. Обсяг радикального хірургічного втручання визначають за



локалізацією і поширеністю пухлинного процесу. При пухлинах середньо- і нижньогрудного відділів стравоходу здебільшого застосовують операцію Льюїса, що включає лапаротомію, ревізію черевної порожнини для виявлення лімфогенних або гематогенних метастазів, мобілізацію шлунка з лімфодиссекцією, формування шлункового трансплантата, діафрагмотомію, пілоротомію. Потім виконують правобічну торакотомію у п'ятому-шостому міжребер'ї, широку медіастинотомію, мобілізацію і резекцію стравоходу на 5 см вище від видимого краю пухлини, медіастинальну лімфодиссекцію, проведення шлункового трансплантата в плевральну порожнину, формування стравохідно-шлункового анастомозу. Пластику стравоходу виконують шлунковим трансплантатом, розташованим у задньому середостінні. За неможливості використати шлунок для пластики можна використовувати тонку або товсту кишку. При пухлинах верхньогрудного відділу стравоходу необхідне повне одномоментне видалення (екстирпація) стравоходу торакоабдомінально-цервікальним доступом за вищеописаною методикою з пластикою стравоходу шлунком або товстою кишкою й анастомозом на шийі ліворуч. При раку нижньогрудного відділу стравоходу стандартною вважають одномоментну резекцію нижньої третини стравоходу і проксимального відділу шлунка з малим чепцем із лівобічного торакоабдомінального доступу з формуванням внутрішньогрудного стравохідно-шлункового анастомозу (операція Гарлока). Щодо багатоетапних операцій та інших видів пластики стравоходу (тонкокишкова, товстокишкова, підшкірна), то їх на сьогодні застосовують рідко й лише за потреби.

Показники виживаності при РС безпосередньо залежать від наявності або відсутності лімфогенних метастазів: при  $N_0$  5-річна виживаність становить 54,3 %, при  $N_1$  — 12,9 %. Тому в хірургічних втручаннях на стравоході особливу роль відіграє лімфодиссекція. Прийнято вважати, що якщо кількість метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах перевищує «критичне число» 7, то прогноз варто вважати несприятливим.

Радикальні за обсягом операції вважають паліативними в таких випадках:

- залишено невилучений фрагмент пухлини або є віддалені метастази;
- є ознаки пухлинного росту по краю резекції стравоходу;
- виявлено метастази в лімфатичних колекторах вище й нижче від діафрагми або в більше ніж 8 лімфатичних вузлах;
- пухлина виходить за межі стінки стравоходу або проростає капсулу лімфатичного вузла;
- виявлено пухлинні емболі в кровоносних або лімфатичних судинах;
- за наявності пухлинної інвазії лімфатичних і кровоносних судин.

Симптоматичні операції при РС показані в разі розвитку таких тяжких ускладнень, як дисфагія і стравохідно-бронхіальні нориці. У подібних ситуаціях здебільшого формують гастро- або етеростому, причому етеростому (за Майллем) вважають доцільнішою, оскільки догляд за нею значно простіший. У низці випадків усунути дисфагію на досить тривалий час можна за допомогою внутрішньостравохідного стента, що дає змогу забезпечити хворому адекватне харчування і створити умови для проведення паліативної хіміопроменевої терапії. У провідних клініках вдаються до спроб оперувати хворих із стравохідно-бронхіальними норицями, іноді вдається виконати комбіновані резекції стравоходу і легень. Оскільки подібні досить складні й ризиковані операції не подовжують життя хворих, показання до застосування їх мають бути колегіально обговорені й обґрунтовані. По-

казник смертності після хірургічного лікування РС залежить від типу виконаної операції. У разі резекції чи екстирпації стравоходу він коливається у межах від 3 до 15 %, при одномоментних операціях — від 5 до 7 %. П'ятирічна виживаність хворих після хірургічного лікування не перевищує 20—35 % і безпосередньо залежить від стадії захворювання.

**Комбінована терапія.** Нині розраховувати на подальше поліпшення наслідків лікування РС можна лише на підставі застосування комбінованої терапії.

**Променева терапія.** Променеву терапію, що входить до комбінованого лікування при операбельному РС, застосовують у вигляді передопераційних (неoad'ювантна) або післяопераційних (ад'ювантна) курсів хіміопроменевої терапії. Як основний метод лікування променеву терапію застосовують при неоперабельних пухлинах у комплексі з поліхіміотерапією. Сучасну променеву терапію при РС проводять за допомогою  $\gamma$ -терапевтичних апаратів із джерелом  $\text{Co}^{60}$ , лінійних і циклічних прискорювачів, що генерують високоенергетичне гальмівне й електронне випромінювання (від 2 до 42 Мев). Аналіз віддалених результатів свідчить, що комбіноване хірургічне лікування з передопераційною хіміопроменевою терапією зумовлює підвищення резектабельності й поліпшення віддаленої виживаності хворих в усі терміни спостереження і не призводить до збільшення кількості післяопераційних ускладнень і летальності.

**Хіміотерапія.** Лікування РС фармакологічними препаратами — допоміжний метод терапії, хоча в разі монотерапії 5-фторурацилом, цисплатином і паклітакселом частота лікувального ефекту (повний і частковий регрес пухлини) досягає 20—30 %, що свідчить про певну чутливість РС до хіміопрепаратів. У разі використання зазначених препаратів у схемах (цисплатин + 5-фторурацил, цисплатин + паклітаксел, цисплатин + іринотекан) можна досягти лікувального ефекту в 44—55 % хворих незалежно від гістологічної форми пухлини (аденокарцинома чи плоскоклітинний рак). Лікування цитостатиками застосовують для підвищення ефективності променевої терапії (радіосенсибілізація), з неoad'ювантною метою (у разі операбельного раку перед хірургічним лікуванням), з ад'ювантною метою (після радикального хірургічного втручання в разі місцево-поширеного раку), як паліативний метод при місцево-поширених і метастатичних формах. Більшість учених вважають, що передопераційна хіміопроменева терапія дає змогу підвищити резектабельність, ліквідувати дисфагію і поліпшити якість життя хворих, знизити у 2—3 рази променеве навантаження, що потрібно для досягнення регресії пухлини. Хіміопроменеву терапію можна вважати альтернативним методом терапії РС у групі хворих літнього віку або з тяжкою супутньою патологією. Тому на сьогодні в деяких країнах передопераційну хіміопроменеву терапію в комбінованому лікуванні РС вважають стандартним методом лікування, незважаючи на те що вона дає ефект не більше ніж у 50 % хворих.

**Паліативна терапія.** Більшість хворих із РС (70—85 %) до початку лікування є неоперабельними через поширення пухлинного процесу, загрозливі супутні захворювання або ослаблений стан, зумовлений стенозом стравоходу. Тому паліативну терапію застосовують у лікуванні стенозуючого РС. Головне завдання паліативного лікування — поліпшити якість життя хворих і по можливості подовжити його за рахунок відновлення природного харчування. Найпростішим і найефективнішим є метод ендопротезування стравоходу. Нині застосовують гнучкі, що саморозправляються, стенти різних конструкцій. Уводять їх ендоскопічно після

попередньої реканалізації пухлини, коли можливості інших методів паліативної терапії вичерпано. Завдяки цій методиці також досить успішно лікують стравохідно-трахеальні і бронхіальні нориці.

**Прогноз** при РС не можна вважати задовільним. Розбіжність показників 5-річної виживаності коливається у межах від 4 до 14 %. У разі хірургічного лікування 5-річна виживаність становить 25—35 %; після радикальних операцій цей показник набуває значення 48,8 %, після паліативних — лише 4,9 %. Після тільки хірургічного лікування наявність регіонарних лімфогенних метастазів знижує показник 5-річної виживаності до поодиноких випадків. У разі нелікованого РС прогноз завжди несприятливий. Хворі з нерезектабельною пухлиною зазвичай помирають упродовж року. Середня тривалість життя таких хворих не перевищує 5—8 міс. від моменту появи ознак хвороби.

**Рання діагностика плоскоклітинного РС** ґрунтується насамперед на динамічному спостереженні хворих із груп підвищеного ризику:

- чоловіків-курців, що вживають алкоголь і хворіють на хронічні недуги стравоходу;
- осіб, що хворіють на хронічні й передракові захворювання стравоходу;
- осіб із післяопіковими рубцевими стенозами стравоходу;
- осіб, що працюють із професійними шкідливостями.

Спостереження цих хворих припускає обов'язкове щорічне ендоскопічне дослідження, а за наявності ознак дисплазії дослідження проводять 2—4 рази на рік. Окрім цього, одним із важливих принципів діагностики має бути онконастороженість медичних працівників, спрямована на обов'язкове виконання ендоскопічного дослідження в разі підозри на РС або в тих випадках, коли клінічна картина не виключає навіть мінімальної можливості цього захворювання.

**Профілактика** РС полягає в усуненні впливу зовнішніх канцерогенних факторів, роль яких у виникненні захворювання доведено, своєчасній діагностиці й лікуванні передракових захворювань:

- боротьба з курінням і вживанням спиртних (особливо міцних) напоїв;
- обмеження споживання гарячої, подразливої, травмивної для слизової оболонки стравоходу їжі;
- диспансеризація, регулярні ендоскопічні обстеження і своєчасне лікування хворих із хронічними й передраковими захворюваннями стравоходу (рубцевий стеноз, дивертикульоз, стравохід Баррета, рефлюкс-езофагіт, хронічний езофагіт, ахалазія кардії, лейкоплакія стравоходу, доброякісні пухлини стравоходу).

## 13.2. РАК ШЛУНКА

Рак шлунка — найпоширеніше пухлинне захворювання людини. Щороку в світі на цю патологію занедужують 750—870 тис. осіб. В економічно розвинених країнах питома вага раку шлунка становить 50 % усіх пухлин травного тракту і 15 % пухлин загалом.

**Захворюваність.** Поширеність раку шлунка (РШ) в країнах світу не однакова. У слаборозвинених країнах і тих, що розвиваються, показник захворюваності і смертності від РШ вищий, ніж у розвинених. Існує досить виражена залежність показника захворюваності від етнічних і расових особливостей: японці, китайці, корейці, в'єтнамці, гавайці й аборигени Аляски найбільше схильні до цього за-

хворювання; білі іспанці, китайці й негроїдна раса становлять проміжну групу; для інших білих рас і філіппінців ризик виникнення РШ значно нижчий. Найвищий показник захворюваності серед населення розвинених країн зареєстровано в Японії (чоловіки — 80; жінки — 43), найнижчий — у США (чоловіки — 10; жінки — 5,9). Примітно, що показник захворюваності на РШ у США знизився протягом останніх 40—50 років у кілька разів і становить усього 3 % усіх злоякісних захворювань. Американські вчені вважають, що це результат упровадження і пропаганди здорового способу життя і значних змін у харчуванні: останнім часом мешканці США почали краще харчуватися (рафінована, добре оброблена їжа, овочі, фрукти, соки), припинили вживати міцні спиртні напої в нерозбавленому вигляді і, що дуже важливо, стали менше курити. Україна входить у десятку країн світу з найвищим показником захворюваності на РШ — 26,1 (чоловіки — 33,7, жінки — 19,7). Щороку в країні занедажують близько 11—12 тис. осіб. Найвищі показники захворюваності (понад 30) у Чернігівській, Сумській, Хмельницькій, Вінницькій областях і м. Севастополі, низький (нижче 19) — у Закарпатській і Тернопільській областях. Результати діагностики РШ в Україні не можна вважати задовільними: лише у 35,1 % пацієнтів хворобу діагностують у I—II стадії, 62,2 % пацієнтів помирають упродовж року, 5-річна виживаність становить усього 14 % (у Японії — 50 %). Останнім часом у багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні, помітна стабілізація і навіть деяке зниження показника захворюваності на РШ. Причину цього поки не з'ясовано, тому що це не можна пояснити активною профілактикою або успіхами в лікуванні. Чоловіки хворіють на РШ у 2 рази частіше, ніж жінки. Показник захворюваності значною мірою залежить від віку хворих і коливається у чоловіків від 15 у віці 30—39 років до 352,1 у віковій групі понад 70 років, у жінок, відповідно, 8,2 і 177,4. Не випадково понад 55 % — пацієнти віком понад 60 і 15—20 % — понад 70 років.

**Епідеміологія.** Найпоширенішими чинниками ризику виникнення РШ прийнято вважати:

- високий уміст солі в їжі (солоня, копчена і в'ялена риба, консервовані й мариновані продукти);
- високий уміст нерафінованих жирів у їжі;
- недостатнє вживання в їжу незбираного молока й молочних продуктів;
- куріння, особливо в поєднанні з уживанням алкоголю;
- постійне споживання дуже гарячої їжі й напоїв;
- забруднення їжі афлатоксинами;
- нерегулярне харчування.

Показник захворюваності залежить від багатьох екзо- й ендогенних чинників, певну роль відіграють природні геохімічні фактори й підвищена мінералізація води. Доведено безсумнівний зв'язок РШ з високим вмістом нітросполук у їжі. Результати численних досліджень показали, що нітрати, які містяться в їжі, у порожнині шлунка легко перетворюються на нітроти, які своєю чергою перетворюються на нітрозаміни, що володіють доведеною канцерогенною дією. Слід зазначити, що утворення нітрозамінів відбувається інтенсивніше на тлі зниженої кислотності шлункового соку. Певну роль у виникненні захворювання відіграють уживання міцних спиртних напоїв і куріння. Ризик виникнення РШ у курців вищий у 1,3—1,5 рази. Показник смертності від РШ в осіб, які почали курити в юнацькому віці, становить 206,9 — 381,4, а в тих, хто не курить, — 144,7. Генетичні фактори також мають певне значення. Ризик виникнення РШ у осіб з певними алелями генів, що кодують ферменти, що метаболізують нітросполуки, збільшується. Наприклад, у носіїв певних алелів генів CYP1A2, CYP1B1, GSTA1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, UGT1A1, UGT1A2, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT1A11, UGT1A12, UGT1A13, UGT1A14, UGT1A15, UGT1A16, UGT1A17, UGT1A18, UGT1A19, UGT1A20, UGT1A21, UGT1A22, UGT1A23, UGT1A24, UGT1A25, UGT1A26, UGT1A27, UGT1A28, UGT1A29, UGT1A30, UGT1A31, UGT1A32, UGT1A33, UGT1A34, UGT1A35, UGT1A36, UGT1A37, UGT1A38, UGT1A39, UGT1A40, UGT1A41, UGT1A42, UGT1A43, UGT1A44, UGT1A45, UGT1A46, UGT1A47, UGT1A48, UGT1A49, UGT1A50, UGT1A51, UGT1A52, UGT1A53, UGT1A54, UGT1A55, UGT1A56, UGT1A57, UGT1A58, UGT1A59, UGT1A60, UGT1A61, UGT1A62, UGT1A63, UGT1A64, UGT1A65, UGT1A66, UGT1A67, UGT1A68, UGT1A69, UGT1A70, UGT1A71, UGT1A72, UGT1A73, UGT1A74, UGT1A75, UGT1A76, UGT1A77, UGT1A78, UGT1A79, UGT1A80, UGT1A81, UGT1A82, UGT1A83, UGT1A84, UGT1A85, UGT1A86, UGT1A87, UGT1A88, UGT1A89, UGT1A90, UGT1A91, UGT1A92, UGT1A93, UGT1A94, UGT1A95, UGT1A96, UGT1A97, UGT1A98, UGT1A99, UGT1A100, UGT1A101, UGT1A102, UGT1A103, UGT1A104, UGT1A105, UGT1A106, UGT1A107, UGT1A108, UGT1A109, UGT1A110, UGT1A111, UGT1A112, UGT1A113, UGT1A114, UGT1A115, UGT1A116, UGT1A117, UGT1A118, UGT1A119, UGT1A120, UGT1A121, UGT1A122, UGT1A123, UGT1A124, UGT1A125, UGT1A126, UGT1A127, UGT1A128, UGT1A129, UGT1A130, UGT1A131, UGT1A132, UGT1A133, UGT1A134, UGT1A135, UGT1A136, UGT1A137, UGT1A138, UGT1A139, UGT1A140, UGT1A141, UGT1A142, UGT1A143, UGT1A144, UGT1A145, UGT1A146, UGT1A147, UGT1A148, UGT1A149, UGT1A150, UGT1A151, UGT1A152, UGT1A153, UGT1A154, UGT1A155, UGT1A156, UGT1A157, UGT1A158, UGT1A159, UGT1A160, UGT1A161, UGT1A162, UGT1A163, UGT1A164, UGT1A165, UGT1A166, UGT1A167, UGT1A168, UGT1A169, UGT1A170, UGT1A171, UGT1A172, UGT1A173, UGT1A174, UGT1A175, UGT1A176, UGT1A177, UGT1A178, UGT1A179, UGT1A180, UGT1A181, UGT1A182, UGT1A183, UGT1A184, UGT1A185, UGT1A186, UGT1A187, UGT1A188, UGT1A189, UGT1A190, UGT1A191, UGT1A192, UGT1A193, UGT1A194, UGT1A195, UGT1A196, UGT1A197, UGT1A198, UGT1A199, UGT1A200, UGT1A201, UGT1A202, UGT1A203, UGT1A204, UGT1A205, UGT1A206, UGT1A207, UGT1A208, UGT1A209, UGT1A210, UGT1A211, UGT1A212, UGT1A213, UGT1A214, UGT1A215, UGT1A216, UGT1A217, UGT1A218, UGT1A219, UGT1A220, UGT1A221, UGT1A222, UGT1A223, UGT1A224, UGT1A225, UGT1A226, UGT1A227, UGT1A228, UGT1A229, UGT1A230, UGT1A231, UGT1A232, UGT1A233, UGT1A234, UGT1A235, UGT1A236, UGT1A237, UGT1A238, UGT1A239, UGT1A240, UGT1A241, UGT1A242, UGT1A243, UGT1A244, UGT1A245, UGT1A246, UGT1A247, UGT1A248, UGT1A249, UGT1A250, UGT1A251, UGT1A252, UGT1A253, UGT1A254, UGT1A255, UGT1A256, UGT1A257, UGT1A258, UGT1A259, UGT1A260, UGT1A261, UGT1A262, UGT1A263, UGT1A264, UGT1A265, UGT1A266, UGT1A267, UGT1A268, UGT1A269, UGT1A270, UGT1A271, UGT1A272, UGT1A273, UGT1A274, UGT1A275, UGT1A276, UGT1A277, UGT1A278, UGT1A279, UGT1A280, UGT1A281, UGT1A282, UGT1A283, UGT1A284, UGT1A285, UGT1A286, UGT1A287, UGT1A288, UGT1A289, UGT1A290, UGT1A291, UGT1A292, UGT1A293, UGT1A294, UGT1A295, UGT1A296, UGT1A297, UGT1A298, UGT1A299, UGT1A300, UGT1A301, UGT1A302, UGT1A303, UGT1A304, UGT1A305, UGT1A306, UGT1A307, UGT1A308, UGT1A309, UGT1A310, UGT1A311, UGT1A312, UGT1A313, UGT1A314, UGT1A315, UGT1A316, UGT1A317, UGT1A318, UGT1A319, UGT1A320, UGT1A321, UGT1A322, UGT1A323, UGT1A324, UGT1A325, UGT1A326, UGT1A327, UGT1A328, UGT1A329, UGT1A330, UGT1A331, UGT1A332, UGT1A333, UGT1A334, UGT1A335, UGT1A336, UGT1A337, UGT1A338, UGT1A339, UGT1A340, UGT1A341, UGT1A342, UGT1A343, UGT1A344, UGT1A345, UGT1A346, UGT1A347, UGT1A348, UGT1A349, UGT1A350, UGT1A351, UGT1A352, UGT1A353, UGT1A354, UGT1A355, UGT1A356, UGT1A357, UGT1A358, UGT1A359, UGT1A360, UGT1A361, UGT1A362, UGT1A363, UGT1A364, UGT1A365, UGT1A366, UGT1A367, UGT1A368, UGT1A369, UGT1A370, UGT1A371, UGT1A372, UGT1A373, UGT1A374, UGT1A375, UGT1A376, UGT1A377, UGT1A378, UGT1A379, UGT1A380, UGT1A381, UGT1A382, UGT1A383, UGT1A384, UGT1A385, UGT1A386, UGT1A387, UGT1A388, UGT1A389, UGT1A390, UGT1A391, UGT1A392, UGT1A393, UGT1A394, UGT1A395, UGT1A396, UGT1A397, UGT1A398, UGT1A399, UGT1A400, UGT1A401, UGT1A402, UGT1A403, UGT1A404, UGT1A405, UGT1A406, UGT1A407, UGT1A408, UGT1A409, UGT1A410, UGT1A411, UGT1A412, UGT1A413, UGT1A414, UGT1A415, UGT1A416, UGT1A417, UGT1A418, UGT1A419, UGT1A420, UGT1A421, UGT1A422, UGT1A423, UGT1A424, UGT1A425, UGT1A426, UGT1A427, UGT1A428, UGT1A429, UGT1A430, UGT1A431, UGT1A432, UGT1A433, UGT1A434, UGT1A435, UGT1A436, UGT1A437, UGT1A438, UGT1A439, UGT1A440, UGT1A441, UGT1A442, UGT1A443, UGT1A444, UGT1A445, UGT1A446, UGT1A447, UGT1A448, UGT1A449, UGT1A450, UGT1A451, UGT1A452, UGT1A453, UGT1A454, UGT1A455, UGT1A456, UGT1A457, UGT1A458, UGT1A459, UGT1A460, UGT1A461, UGT1A462, UGT1A463, UGT1A464, UGT1A465, UGT1A466, UGT1A467, UGT1A468, UGT1A469, UGT1A470, UGT1A471, UGT1A472, UGT1A473, UGT1A474, UGT1A475, UGT1A476, UGT1A477, UGT1A478, UGT1A479, UGT1A480, UGT1A481, UGT1A482, UGT1A483, UGT1A484, UGT1A485, UGT1A486, UGT1A487, UGT1A488, UGT1A489, UGT1A490, UGT1A491, UGT1A492, UGT1A493, UGT1A494, UGT1A495, UGT1A496, UGT1A497, UGT1A498, UGT1A499, UGT1A500, UGT1A501, UGT1A502, UGT1A503, UGT1A504, UGT1A505, UGT1A506, UGT1A507, UGT1A508, UGT1A509, UGT1A510, UGT1A511, UGT1A512, UGT1A513, UGT1A514, UGT1A515, UGT1A516, UGT1A517, UGT1A518, UGT1A519, UGT1A520, UGT1A521, UGT1A522, UGT1A523, UGT1A524, UGT1A525, UGT1A526, UGT1A527, UGT1A528, UGT1A529, UGT1A530, UGT1A531, UGT1A532, UGT1A533, UGT1A534, UGT1A535, UGT1A536, UGT1A537, UGT1A538, UGT1A539, UGT1A540, UGT1A541, UGT1A542, UGT1A543, UGT1A544, UGT1A545, UGT1A546, UGT1A547, UGT1A548, UGT1A549, UGT1A550, UGT1A551, UGT1A552, UGT1A553, UGT1A554, UGT1A555, UGT1A556, UGT1A557, UGT1A558, UGT1A559, UGT1A560, UGT1A561, UGT1A562, UGT1A563, UGT1A564, UGT1A565, UGT1A566, UGT1A567, UGT1A568, UGT1A569, UGT1A570, UGT1A571, UGT1A572, UGT1A573, UGT1A574, UGT1A575, UGT1A576, UGT1A577, UGT1A578, UGT1A579, UGT1A580, UGT1A581, UGT1A582, UGT1A583, UGT1A584, UGT1A585, UGT1A586, UGT1A587, UGT1A588, UGT1A589, UGT1A590, UGT1A591, UGT1A592, UGT1A593, UGT1A594, UGT1A595, UGT1A596, UGT1A597, UGT1A598, UGT1A599, UGT1A600, UGT1A601, UGT1A602, UGT1A603, UGT1A604, UGT1A605, UGT1A606, UGT1A607, UGT1A608, UGT1A609, UGT1A610, UGT1A611, UGT1A612, UGT1A613, UGT1A614, UGT1A615, UGT1A616, UGT1A617, UGT1A618, UGT1A619, UGT1A620, UGT1A621, UGT1A622, UGT1A623, UGT1A624, UGT1A625, UGT1A626, UGT1A627, UGT1A628, UGT1A629, UGT1A630, UGT1A631, UGT1A632, UGT1A633, UGT1A634, UGT1A635, UGT1A636, UGT1A637, UGT1A638, UGT1A639, UGT1A640, UGT1A641, UGT1A642, UGT1A643, UGT1A644, UGT1A645, UGT1A646, UGT1A647, UGT1A648, UGT1A649, UGT1A650, UGT1A651, UGT1A652, UGT1A653, UGT1A654, UGT1A655, UGT1A656, UGT1A657, UGT1A658, UGT1A659, UGT1A660, UGT1A661, UGT1A662, UGT1A663, UGT1A664, UGT1A665, UGT1A666, UGT1A667, UGT1A668, UGT1A669, UGT1A670, UGT1A671, UGT1A672, UGT1A673, UGT1A674, UGT1A675, UGT1A676, UGT1A677, UGT1A678, UGT1A679, UGT1A680, UGT1A681, UGT1A682, UGT1A683, UGT1A684, UGT1A685, UGT1A686, UGT1A687, UGT1A688, UGT1A689, UGT1A690, UGT1A691, UGT1A692, UGT1A693, UGT1A694, UGT1A695, UGT1A696, UGT1A697, UGT1A698, UGT1A699, UGT1A700, UGT1A701, UGT1A702, UGT1A703, UGT1A704, UGT1A705, UGT1A706, UGT1A707, UGT1A708, UGT1A709, UGT1A710, UGT1A711, UGT1A712, UGT1A713, UGT1A714, UGT1A715, UGT1A716, UGT1A717, UGT1A718, UGT1A719, UGT1A720, UGT1A721, UGT1A722, UGT1A723, UGT1A724, UGT1A725, UGT1A726, UGT1A727, UGT1A728, UGT1A729, UGT1A730, UGT1A731, UGT1A732, UGT1A733, UGT1A734, UGT1A735, UGT1A736, UGT1A737, UGT1A738, UGT1A739, UGT1A740, UGT1A741, UGT1A742, UGT1A743, UGT1A744, UGT1A745, UGT1A746, UGT1A747, UGT1A748, UGT1A749, UGT1A750, UGT1A751, UGT1A752, UGT1A753, UGT1A754, UGT1A755, UGT1A756, UGT1A757, UGT1A758, UGT1A759, UGT1A760, UGT1A761, UGT1A762, UGT1A763, UGT1A764, UGT1A765, UGT1A766, UGT1A767, UGT1A768, UGT1A769, UGT1A770, UGT1A771, UGT1A772, UGT1A773, UGT1A774, UGT1A775, UGT1A776, UGT1A777, UGT1A778, UGT1A779, UGT1A780, UGT1A781, UGT1A782, UGT1A783, UGT1A784, UGT1A785, UGT1A786, UGT1A787, UGT1A788, UGT1A789, UGT1A790, UGT1A791, UGT1A792, UGT1A793, UGT1A794, UGT1A795, UGT1A796, UGT1A797, UGT1A798, UGT1A799, UGT1A800, UGT1A801, UGT1A802, UGT1A803, UGT1A804, UGT1A805, UGT1A806, UGT1A807, UGT1A808, UGT1A809, UGT1A810, UGT1A811, UGT1A812, UGT1A813, UGT1A814, UGT1A815, UGT1A816, UGT1A817, UGT1A818, UGT1A819, UGT1A820, UGT1A821, UGT1A822, UGT1A823, UGT1A824, UGT1A825, UGT1A826, UGT1A827, UGT1A828, UGT1A829, UGT1A830, UGT1A831, UGT1A832, UGT1A833, UGT1A834, UGT1A835, UGT1A836, UGT1A837, UGT1A838, UGT1A839, UGT1A840, UGT1A841, UGT1A842, UGT1A843, UGT1A844, UGT1A845, UGT1A846, UGT1A847, UGT1A848, UGT1A849, UGT1A850, UGT1A851, UGT1A852, UGT1A853, UGT1A854, UGT1A855, UGT1A856, UGT1A857, UGT1A858, UGT1A859, UGT1A860, UGT1A861, UGT1A862, UGT1A863, UGT1A864, UGT1A865, UGT1A866, UGT1A867, UGT1A868, UGT1A869, UGT1A870, UGT1A871, UGT1A872, UGT1A873, UGT1A874, UGT1A875, UGT1A876, UGT1A877, UGT1A878, UGT1A879, UGT1A880, UGT1A881, UGT1A882, UGT1A883, UGT1A884, UGT1A885, UGT1A886, UGT1A887, UGT1A888, UGT1A889, UGT1A890, UGT1A891, UGT1A892, UGT1A893, UGT1A894, UGT1A895, UGT1A896, UGT1A897, UGT1A898, UGT1A899, UGT1A900, UGT1A901, UGT1A902, UGT1A903, UGT1A904, UGT1A905, UGT1A906, UGT1A907, UGT1A908, UGT1A909, UGT1A910, UGT1A911, UGT1A912, UGT1A913, UGT1A914, UGT1A915, UGT1A916, UGT1A917, UGT1A918, UGT1A919, UGT1A920, UGT1A921, UGT1A922, UGT1A923, UGT1A924, UGT1A925, UGT1A926, UGT1A927, UGT1A928, UGT1A929, UGT1A930, UGT1A931, UGT1A932, UGT1A933, UGT1A934, UGT1A935, UGT1A936, UGT1A937, UGT1A938, UGT1A939, UGT1A940, UGT1A941, UGT1A942, UGT1A943, UGT1A944, UGT1A945, UGT1A946, UGT1A947, UGT1A948, UGT1A949, UGT1A950, UGT1A951, UGT1A952, UGT1A953, UGT1A954, UGT1A955, UGT1A956, UGT1A957, UGT1A958, UGT1A959, UGT1A960, UGT1A961, UGT1A962, UGT1A963, UGT1A964, UGT1A965, UGT1A966, UGT1A967, UGT1A968, UGT1A969, UGT1A970, UGT1A971, UGT1A972, UGT1A973, UGT1A974, UGT1A975, UGT1A976, UGT1A977, UGT1A978, UGT1A979, UGT1A980, UGT1A981, UGT1A982, UGT1A983, UGT1A984, UGT1A985, UGT1A986, UGT1A987, UGT1A988, UGT1A989, UGT1A990, UGT1A991, UGT1A992, UGT1A993, UGT1A994, UGT1A995, UGT1A996, UGT1A997, UGT1A998, UGT1A999, UGT1A1000, UGT1A1001, UGT1A1002, UGT1A1003, UGT1A1004, UGT1A1005, UGT1A1006, UGT1A1007, UGT1A1008, UGT1A1009, UGT1A1010, UGT1A1011, UGT1A1012, UGT1A1013, UGT1A1014, UGT1A1015, UGT1A1016, UGT1A1017, UGT1A1018, UGT1A1019, UGT1A1020, UGT1A1021, UGT1A1022, UGT1A1023, UGT1A1024, UGT1A1025, UGT1A1026, UGT1A1027, UGT1A1028, UGT1A1029, UGT1A1030, UGT1A1031, UGT1A1032, UGT1A1033, UGT1A1034, UGT1A1035, UGT1A1036, UGT1A1037, UGT1A1038, UGT1A1039, UGT1A1040, UGT1A1041, UGT1A1042, UGT1A1043, UGT1A1044, UGT1A1045, UGT1A1046, UGT1A1047, UGT1A1048, UGT1A1049, UGT1A1050, UGT1A1051, UGT1A1052, UGT1A1053, UGT1A1054, UGT1A1055, UGT1A1056, UGT1A1057, UGT1A1058, UGT1A1059, UGT1A1060, UGT1A1061, UGT1A1062, UGT1A1063, UGT1A1064, UGT1A1065, UGT1A1066, UGT1A1067, UGT1A1068, UGT1A1069, UGT1A1070, UGT1A1071, UGT1A1072, UGT1A1073, UGT1A1074, UGT1A1075, UGT1A1076, UGT1A1077, UGT1A1078, UGT1A1079, UGT1A1080, UGT1A1081, UGT1A1082, UGT1A1083, UGT1A1084, UGT1A1085, UGT1A1086, UGT1A1087, UGT1A1088, UGT1A1089, UGT1A1090, UGT1A1091, UGT1A1092, UGT1A1093, UGT1A1094, UGT1A1095, UGT1A1096, UGT1A1097, UGT1A1098, UGT1A1099, UGT1A1100, UGT1A1101, UGT1A1102, UGT1A1103, UGT1A1104, UGT1A1105, UGT1A1106, UGT1A1107, UGT1A1108, UGT1A1109, UGT1A1110, UGT1A1111, UGT1A1112, UGT1A1113, UGT1A1114, UGT1A1115, UGT1A1116, UGT1A1117, UGT1A1118, UGT1A1119, UGT1A1120, UGT1A1121, UGT1A1122, UGT1A1123, UGT1A1124, UGT1A1125, UGT1A1126, UGT1A1127, UGT1A1128, UGT1A1129, UGT1A1130, UGT1A1131, UGT1A1132, UGT1A1133, UGT1A1134, UGT1A1135, UGT1A1136, UGT1A1137, UGT1A1138, UGT1A1139, UGT1A1140, UGT1A1141, UGT1A1142, UGT1A1143, UGT1A1144, UGT1A1145, UGT1A1146, UGT1A1147, UGT1A1148, UGT1A1149, UGT1A1150, UGT1A1151, UGT1A1152, UGT1A1153, UGT1A1154, UGT1A1155, UGT1A1156, UGT1A1157, UGT1A1158, UGT1A1159, UGT1A1160, UGT1A1161, UGT1A1162, UGT1A1163, UGT1A1164, UGT1A1165, UGT1A1166, UGT1A1167, UGT1A1168, UGT1A1169, UGT1A1170, UGT1A1171, UGT1A1172, UGT1A1173, UGT1A1174, UGT1A1175, UGT1A1176, UGT1A1177, UGT1A1178, UGT1A1179, UGT1A1180, UGT1A1181, UGT1A1182, UGT1A1183, UGT1A1184, UGT1A1185, UGT1A1186, UGT1A1187, UGT1A1188, UGT1A1189, UGT1A1190, UGT1A1191, UGT1A1192, UGT1A1193, UGT1A1194, UGT1A1195, UGT1A1196, UGT1A1197, UGT1A1198, UGT1A1199, UGT1A1200, UGT1A1201, UGT1A1202, UGT1A1203, UGT1A1204, UGT1A1205, UGT1A1206, UGT1A1207, UGT1A1208, UGT1A1209, UGT1A1210, UGT1A1211, UGT1A1212, UGT1A1213, UGT1A1214, UGT1A1215, UGT1A1216, UGT1A1217, UGT1A1218, UGT1A1219, UGT1A1220, UGT1A1221, UGT1A1222, UGT1A1223, UGT1A1224, UGT1A1225, UGT1A1226, UGT1A1227, UGT1A1228, UGT1A1229, UGT1A1230, UGT1A1231, UGT1A1232, UGT1A1233, UGT1A1234, UGT1A1235, UGT1A1236, UGT1A1237, UGT1A1238, UGT1A1239, UGT1A1240, UGT1A1241, UGT1A1242, UGT1A1243, UGT1A1244, UGT1A1245, UGT1A1246, UGT1A1247, UGT1A1248, UGT1A1249, UGT1A1250, UGT1A1251, UGT1A1252, UGT1A1253, UGT1A1254, UGT1A1255, UGT1A1256, UGT1A1257, UGT1A1258, UGT1A1259, UGT1A1260, UGT1A1261, UGT1A1262, UGT1A1263, UGT1A1264, UGT1A1265, UGT1A1266, UGT1A1267, UGT1A1268, UGT1A1269, UGT1A1270, UGT1A1271, UGT1A1272, UGT1A1273, UGT1A1274, UGT1A1275, UGT1A1276, UGT1A1277, UGT1A1278, UGT1A1279, UGT1A1280, UGT1A1281, UGT1A1282, UGT1A1283, UGT1A1284, UGT1A1285, UGT1A1286, UGT1A1287, UGT1A1288, UGT1A1289, UGT1A1290, UGT1A1291, UGT1A1292, UGT1A1293, UGT1A1294, UGT1A1295, UGT1A1296, UGT1A1297, UGT1A1298, UGT1A1299, UGT1A1300, UGT1A1301, UGT1A1302, UGT1A1303, UGT1A1304, UGT1A1305, UGT1A1306, UGT1A1307, UGT1A1308, UGT1A1309, UGT1A1310, UGT1A1311, UGT1A1312, UGT1A1313, UGT1A1314, UGT1A1315, UGT1A1316, UGT1A1317, UGT1A1318, UGT1A1319, UGT1A1320, UGT1A1321, UGT1A1322, UGT1A1323, UGT1A1324, UGT1A1325, UGT1A

тична схильність у 2 рази підвищує показник захворюваності на РШ. Класичним прикладом є доля родини Наполеона Бонапарта, члени якої в кожному поколінні хворіли на цю недугу. До генетичних факторів можна віднести зв'язок захворюваності на РШ з II (А) групою крові, коли показник захворюваності може бути вищим на 15—20 %. Доведено роль *Helicobacter pylori* (Hр) у виникненні пухлин шлунка. За спостереженнями фінських учених ерадикація Hр-інфекції, спрямована на усунення хронічного гастриту в пацієнтів, призвела до прямо пропорційного зниження показника захворюваності на РШ. Виходячи з теорії багатоступінчастого канцерогенезу, можна припустити, що Hр-інфекція призводить до розвитку хронічного атрофічного гастриту, який є початковою ланкою у процесі виникнення пухлини.

**Передракові захворювання шлунка.** Абсолютно обґрунтованою є думка про те, що РШ «є останньою ланкою довгого ланцюга змін, що йому передували, які можна назвати «передпухлинними або передраковими» (Л.М. Шабад, 1967). Передракові захворювання шлунка з високим ступенем імовірності малігнізації такі: хронічний анацидний гастрит, гіпертрофічний гастрит (хвороба Менетріє), хронічна кальозна виразка шлунка, перніціозна анемія, поліпоз шлунка, резектований шлунок. **Тривалий хронічний анацидний гастрит** — передракове захворювання, що становить реальну загрозу із частотою малігнізації до 13 %. **Хвороба Менетріє** (гіпертрофічний гастрит) спричинює малігнізацію у 8—40 % пацієнтів. **Перніціозна анемія** завжди супроводжується атрофічним гастритом і призводить до малігнізації у 10—20 % випадків. **Хронічну кальозну виразку шлунка** на відміну від звичайних виразок слід розглядати як потенційний передрак, особливо в осіб літнього віку, із частотою малігнізації до 20 %, а пацієнти цієї групи мають перебувати під динамічним ендоскопічним спостереженням з обов'язковими повторними морфологічними дослідженнями. У цьому разі необхідно враховувати такі обставини:

- можлива виразка інфільтративних форм раку і, навпаки, спітелізація малігнізованих виразок;
- терміни загоєння виразок індивідуальні і не можуть бути критерієм диференціальної діагностики;
- виразку, що зарубцювалася, з утворенням переривчастості складок варто вважати малігнізованою.

**Поліпи** становлять 5—10 % доброякісних новоутворень шлунка, при цьому чоловіки хворіють у 2—4 рази частіше. Розрізняють поодинокі, множинні поліпи і тотальний поліпоз шлунка. Частота злоякісного переродження поліпів коливається в широких межах — від 3 до 60 % і деякою мірою корелює з їхньою кількістю. Загальноприйнятою є думка, що хворі з поліпами шлунка мають бути віднесені до групи підвищеного ризику. Особливо це стосується множинних і аденоматозних поліпів, імовірність малігнізації яких сягає 27—38 %. У пацієнтів, які перенесли операції на шлунку, особливо за Більрот-ІІ, збільшується ризик через багато років занедужати на РШ внаслідок зміни складу шлункової мікрофлори, підвищеного утворення нітратів і нітритів, лужного дуоденального рефлюксу й ахлоргідрії — факторів, що сприяють канцерогенезу. Частота виникнення пухлини в цій групі становить 20 %, пік захворюваності настає через 15—20 років після резекції шлунка.

Генетична схильність і деякі вроджені особливості підвищують ризик виникнення пухлини шлунка. Це чоловіча стать, група крові II(A), наявність злоякісних новоутво-

рень (особливо раку шлунка) у родичів, сімейні ракові синдроми (спадковий неполіпозний рак ободової кишки (синдром Лінча), сімейний аденоматозний поліпоз).

До груп підвищеного ризику виникнення злоякісної пухлини шлунка повинні входити:

- особи чоловічої статі віком понад 50 років, які нерегулярно харчуються, курять і зловживають алкоголем;
- особи, родичі яких хворіли на злоякісні захворювання;
- хворі, які перенесли операції на шлунку або хворіють на хронічні, у тому числі передракові, захворювання шлунка (поліпоз, анацидний гастрит, кальозна виразка тощо). Ці пацієнти мають перебувати під диспансерним спостереженням і їм регулярно (1—2 рази на рік) слід здійснювати фіброгастроскопію з морфологічним дослідженням біопсійного матеріалу.

**Класифікація і патологічна анатомія.** Для зручності визначення місцевого поширення пухлинного процесу шлунок прийнято поділяти на 3 анатомічних відділи умовним поділом великої і малої кривизни на три рівні частини: верхню третину (кардія і фундальний відділ), середню третину (тіло шлунка), нижню третину (вихідний відділ). Пухлина належить до того відділу, де вона приблизно виникла або де перебуває її більша частина. Найчастіше (у 22,4—70 % випадків) пухлина локалізується у нижній третині шлунка, дещо рідше (19,5—34,3 %) — у середній і ще рідше (15—25 %) — у верхній третині. Майже в половині випадків рак виникає в ділянці малої кривизни шлунка. У бік кардії й стравоходу пухлина росте майже безперешкодно, водночас поширення до дванадцятипалої кишки з боку слизової оболонки відзначають рідко.

Анатомічну класифікацію стадій раку шлунка див. на мал. 10.

За гістологічною будовою розрізняють кілька найпоширеніших типів РШ (класифікація ВООЗ, 1982):

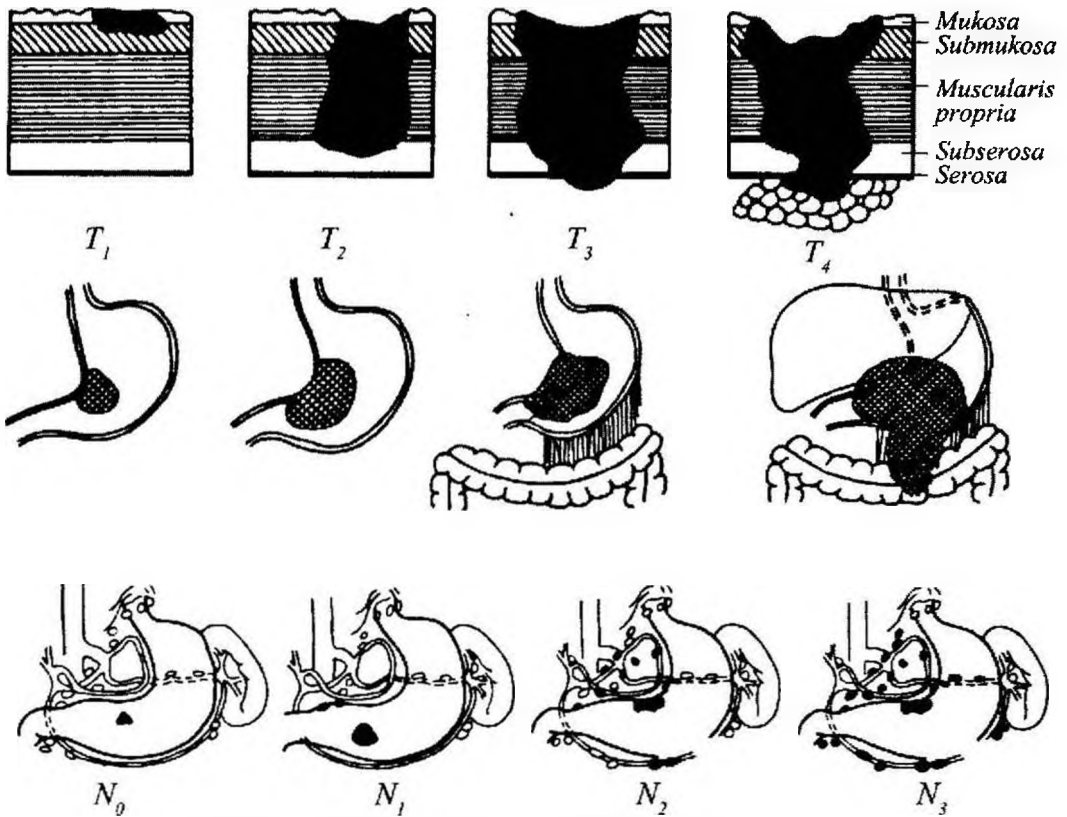
1. Аденокарцинома (папілярна, тубулярна, муциозна, перснеподібно-клітинний рак).
2. Залозисто-плоскоклітинний рак.
3. Плоскоклітинний рак.
4. Недиференційований рак.
5. Дрібноклітинний рак.
6. Інші пухлини (лейоміосаркома, лімфогранулематоз, лімфосаркома, ретикулосаркома тощо).

Багато хто з науковців, особливо європейських, вважають за доцільне використовувати класифікацію Lauren:

А. Інтерстиціальний (кишковий) тип — рак, що утворився на тлі довготривалого перебігу хронічного гастриту (*Нр*-інфекція), залозистий, більш диференційований і прогностично сприятливіший. Кишковий тип виникає переважно в осіб молодого віку, в дистальному відділі, з ним більше пов'язаний високий показник захворюваності, характерний для низки країн.

В. Солідний (дифузний) тип — високоагресивна, менше диференційована, інфільтративного росту пухлина, схильна до метастазування і прогностично менш сприятлива. Дифузний тип пов'язаний зі спадковими чинниками, частіше виникає в проксимальному відділі й тілі шлунка.

С. Змішаний тип поєднує ознаки диференційованої і низькодиференційованої пухлини, більше відповідаючи солідному типу. Крім того, гістологічний висновок



Мал. 10. Анатомічна класифікація стадій раку шлунка

включає оцінку ступеня злоякісності пухлини, визначення глибини проростання і наявності ракових клітин у просвіті судин, лімфоїдної і плазматичної інфільтрації, стану регіонарного лімфатичного апарату.

### Класифікація раку шлунка за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

#### Регіонарні лімфатичні вузли шлунка

Регіонарними лімфатичними вузлами шлунка є перигастральні, розташовані вздовж малої і великої кривини, а також уздовж лівої шлункової, загальної печінкової, гепатодуоденальної, селезінкової і черевної артерій. Регіонарними лімфатичними вузлами шлунково-стравохідного з'єднання є навколокардіальні, уздовж лівої шлункової, черевної артерій, діафрагмальні, нижні медіастинальні, навколостравохідні. Ураження інших внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, таких як

ретропанкреатичні, брижові і навколоаортальні, класифікуються як віддалені метастази.

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| T <sub>0</sub>  | Carcinoma <i>in situ</i>                                 |
| T <sub>1</sub>  | Власна пластинка слизової оболонки, підслизовий прошарок |
| T <sub>2</sub>  | М'язова оболонка, субсерозний прошарок                   |
| T <sub>2a</sub> | М'язова оболонка                                         |
| T <sub>2b</sub> | Субсерозна оболонка                                      |
| T <sub>3</sub>  | Проростання серозної оболонки                            |
| T <sub>4</sub>  | Проростання в прилеглі структури                         |
| N <sub>1</sub>  | Метастатичне ураження 1—6 вузлів                         |
| N <sub>2</sub>  | Ураження метастазами 7—15 вузлів                         |
| N <sub>3</sub>  | Ураження метастазами більше ніж 15 вузлів                |
| M <sub>0</sub>  | Відсутні віддалені метастази                             |
| M <sub>1</sub>  | Є віддалені метастази                                    |

#### Групування за стадіями

|             |                                                  |                                                  |                |
|-------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|
| Стадія 0    | T <sub>0</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>1</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>2a/b</sub>                                | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія II   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>2a/b</sub>                                | N <sub>1</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія III  | T <sub>2a/b</sub>                                | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>1</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>4</sub>                                   | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIB | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV   | T <sub>4</sub>                                   | N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> , N <sub>3</sub> | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>3</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|             | Будь-яка T                                       | Будь-яка N                                       | M <sub>1</sub> |

**Метастазування.** Рак шлунка належить до пухлин з високим метастатичним потенціалом. З ростом пухлини спочатку з'являються лімфогенні метастази, потім — гематогенні, а в разі виходу пухлини на серозну оболонку (T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub>) — імплантаційні. Інтенсивність лімфогенного метастазування безпосередньо пов'язана з поширеністю пухлинного процесу, метастази в лімфатичні вузли виявляють приблизно в 70 % усіх лапаротомій з приводу РШ. При пухлинах T<sub>1</sub> лімфогенні метастази відзначають у 9—11 % випадків, при T<sub>2</sub> — у 35—40 %, при T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> — у 62—70 %. Перший етап лімфогенного метастазування — перигастральні лімфатичні вузли,



розміщені вздовж малої і великої кривизни шлунка, наступний етап — паравазальні лімфатичні вузли, розташовані уздовж артерій, що кровопостачають шлунок, далі метастази уражують заочеревинні й парааортальні лімфатичні вузли. У разі метастатичного ураження лімфатичних вузлів напрямок відтоку лімфи змінюється, а в разі множинного ураження стає хаотичним, у 10—15 % випадків виявляють так звані «стрибальні» метастази — ураження лімфатичних вузлів подальшого анатомічного етапу метастазування, минаючи попередній. Саме ці обставини і є аргументами на користь розширеної лімфаденектомії при РШ, що передбачає видалення усіх груп регіонарних лімфатичних вузлів незалежно від локалізації і стадії пухлинного процесу. На сьогодні наявність лімфогенних метастазів при раку шлунка має принципове значення, тому останні класифікації раку шлунка VI і VII переглядів орієнтовані на кількісні показники символу N ( $N_1$ —1—6 (1—2) будь-яких груп,  $N_2$ —7—15 (3—6),  $N_3$  — більше 15 (7—15)). Загалом при радикальній операції з приводу раку шлунка потрібно видалити не менше ніж 25 регіонарних лімфатичних вузлів. Доведено, що у 60—90 % хворих на РШ у поширеній стадії у кровоносному руслі циркулюють пухлинні клітини. Тому гематогенні метастази (у печінку, легені, надниркові залози, кістки) виявляють у 25—60 % первинних хворих. При РШ стадії  $T_3$ — $T_4$ , коли пухлина виходить за межі стінки органа, створюються умови для поширення ракових клітин імплантаційним шляхом, як наслідок — у 32—39 % хворих розвивається канцероматоз очеревини. Доведено кореляцію між площею ураження серозної оболонки і частотою виявлення вільних ракових клітин у змивах із черевної порожнини. Імплантаційні метастази, зокрема метастази в очеревину прямокишково-маткової заглубини, або дугласового простору (Шнітцлера — Блюммера) і метастази в пупок (сестри Джозеф), метастази в яєчник (Крукенберга) нині розглядають як лімфогенні. Серед інших віддалених метастазів, що свідчать про неоперабельність РШ, можна назвати метастаз Вірхова (у надключичні лімфатичні вузли ліворуч), метастаз Айріша (у пахвові лімфатичні вузли) і легеневі лімфангоїти (рідко).

**Ранній рак шлунка.** Успіхи в розвитку методів діагностики РШ і в лікуванні ранніх форм захворювання зумовили необхідність виділити «ранній рак шлунка» як практично виліковне захворювання. Під «раннім раком шлунка» розуміють пухлини розміром не більше ніж 25 мм, що локалізуються в межах слизової оболонки і не дають метастазів. Радикальне хірургічне лікування у цій стадії забезпечує майже повне вилікування. В Україні ранній РШ діагностують рідко і здебільшого випадково. Його частота найвища в осіб віком 50—69 років. Через відсутність будь-яких специфічних клінічних проявів діагностика раннього РШ ґрунтується винятково на застосуванні фіброгастроскопії з біопсією (як метод скринінгу).

**Клінічна картина.** По-перше, специфічних симптомів РШ не має і в ранній стадії тривалий час перебігає безсимптомно, а наявні клінічні прояви здебільшого зумовлені супутньою патологією. По-друге, клінічна картина місцево-поширеного РШ залежить від локалізації пухлини, ступеня її поширеності і форми росту, а клінічні прояви свідчать зазвичай про поширений пухлинний процес.

**Клінічна картина місцево-поширеного раку шлунка.** Оскільки ранній РШ перебігає безсимптомно, клінічні прояви свідчать переважно про місцево-поширений рак. Найчастішими синдромами місцево-поширеного РШ є:

1) шлункова кровотеча і її прояви: блювання кров'ю і «кавовою гушею», мелена, блідість шкірних покривів, загальна слабкість, анемія, біль голови, задишка,

тахікардія. У разі масивної кровотечі спочатку з'являються симптоми гострої крововтрати й кровотечі в травному тракті, у разі хронічної — симптоми анемії. Причинами кровотечі є розпад пухлини й пухлинна деструкція стінок судин;

2) анемія супроводжується загальною слабкістю, блідістю шкірних покривів, відсутністю апетиту, зниженням працездатності, найчастіше буває наслідком не лише тривалої прихованої крововтрати, а й інтоксикації, порушення харчування і недостатнього засвоєння заліза;

3) біль у надчеревній ділянці переважно ниючий, глухий, несильний, іррадіює в ділянку серця — при раку кардії, або в спину — у разі проростання підшлункової залози й заочеревинного простору;

4) диспептичний синдром здебільшого зумовлений порушенням функції шлунка при пухлинах нижньої і верхньої третини, що супроводжуються розвитком стенозу вихідного або проксимального відділу з відповідними клінічними проявами;

5) «синдром малих ознак», запропонований А.І. Савицьким у 1947 р., найхарактерніший для місцево-поширеного пухлинного процесу і включає такі симптоми:

- зміна самопочуття, загальна слабкість, зниження працездатності;
- стійке погіршення апетиту, відраза до деяких видів їжі;
- шлунковий дискомфорт, відчуття переповнення шлунка, відрижка, нудота, блювання;
- безпричинне схуднення;
- стійка анемія, блідість шкірних покривів, їхня пастозність;
- депресія, апатія.

Залежно від локалізації пухлини можна виділити характерні риси клінічної картини захворювання. Для пухлин вихідного відділу шлунка внаслідок розвитку стенозу і порушення евакуації їжі зі шлунка більше характерні нудота, відрижка, відчуття переповнення шлунка, блювання вжитою напередодні неперетравленою їжею. У подібних випадках можна виявити ознаки перерозтягнення шлунка — велика кривизна пальпується у мезогастрії, визначається шум плескоти тощо. При пухлинах проксимального відділу шлунка й кардіоезофагальної зони унаслідок стенозу кардії з'являється дисфагія, що полягає в утрудненому проходженні їжі в зашлункову ділянку. Спочатку дисфагія буває непостійною і зумовлена здебільшого спазмом кардії. У давніших випадках у разі вираженого органічного стенозу хворі не спроможні навіть пити воду. У разі дисфагії обов'язково проводять рентгенологічне й ендоскопічне дослідження, що дає змогу диференціювати рак від подібних за клінічною картиною захворювань. Грубою тактичною помилкою слід вважати неврологічне лікування хворих із дисфагією, тому що симптоматична терапія спочатку дає тимчасовий ефект, приховуючи справжню причину захворювання. Біль при пухлинах проксимального відділу шлунка часто іррадіює в ділянку серця і ліве плече, симулюючи стенокардію. При пухлинах тіла шлунка переважають загальні симптоми: погіршення апетиту, немотивована загальна слабкість, біль у надчеревній ділянці, схуднення, субфебрильна температура тіла. Такі симптоми характерні для 75 % хворих на РШ переважно поширених стадій. Клінічні прояви захворювання різноманітні, неспецифічні і складні для трактування. Тому в кожному конкретному випадку під час оцінювання кожного симптому для встановлення правильного діагнозу необхідний індивідуальний підхід. Абсолютним правилом має бути положення, відповідно до якого найменші відхилення в перебігу хронічного захворю-

вання шлунка, а тим більше поява нових, навіть незначних скарг мають бути приводом для обов'язкового спеціального дослідження, що включає ендоскопію з біопсією.

**Клінічна картина ускладненого раку шлунка.** РШ, що перебігає з мінімальними клінічними проявами, на які хворий не звертає увагу, досить часто маніфестує симптомами тяжких ускладнень захворювання.

**Шлункова кровотеча** — найчастіше ускладнення (до 13,5 %). При гострій кровотечі характерні блювання кров'ю або «кавовою гущею», мелена і прояви гострої крововтрати: загальна слабкість, блідість, холодний піт, тахікардія, у разі масивної кровотечі — колапс. У разі тривалої хронічної кровотечі переважають загальні симптоми анемії.

**Перфорація шлунка** також належить до досить частих ускладнень і відзначається у 8—9 % хворих. Клінічна картина здебільшого починається з появи сильного (кинджального) болю в надчеревній ділянці, що також характерний для перфорації стінки шлунка при виразковій хворобі. Потім починає розвиватися клінічна картина перитоніту, вираженість якої деякою мірою залежить від інтенсивності надходження шлункового вмісту у вільну черевну порожнину. У хворих із поширеним пухлинним процесом при вираженій анегрії перитоніт може розвиватися ніби поволі, без характерних клінічних проявів, на тлі прогресування погіршення стану.

**Стеноз вихідного або проксимального відділу шлунка** супроводжується характерною клінічною картиною: при стенозі антрального відділу — нудота, блювання, відрижка з неприємним запахом, ознаки переповнення шлунка; при стенозі кардіального відділу — дисфагія різного ступеня вираженості аж до повної непрохідності стравоходу, гіперсалівація, регургітація.

**Діагностика.** Сучасні методи інструментальної діагностики РШ дають змогу за допомогою фіброгастроскопії діагностувати захворювання у якомога ранніх стадіях, коли розміри пухлини становлять кілька міліметрів. Проте ретельне вивчення скарг, анамнезу й огляд хворого можуть дати важливу інформацію для розроблення плану обстеження пацієнта. Під час зовнішнього огляду необхідно звернути увагу на стан шкірних покривів: блідість, пастозність, сухість, жовтяничність. Пальпаторно визначають наявність чи відсутність пухлини в надчеревній ділянці, збільшення печінки, ознаки переповнення шлунка й вільну рідину в черевній порожнині. Для виявлення віддалених метастазів досліджують надключичні й пахові лімфатичні вузли, пупок, обов'язково виконують пальцеве ректальне або бімануальне (у жінок) обстеження.

Основний метод інструментальної діагностики РШ — *фіброгастроскопія з обов'язковою біопсією* (тобто полібіопсією — взяття матеріалу з кількох місць підозрілої ділянки слизової оболонки з морфологічним вивченням біоптату), що дає змогу встановити діагноз і верифікувати його морфологічно. Фіброгастроскопію обов'язково слід проводити всім хворим із підозрою на РШ, за винятком тих дуже рідкісних випадків, коли до неї є протипоказання. Як метод скринінгу фіброгастроскопію необхідно застосовувати не рідше ніж один раз на два роки, а за наявності «шлункових» скарг і в групах ризику — щороку.

**Променеві методи діагностики** — контрастна рентгенографія і КТ шлунка — дають змогу вивчити зміну форми й розмірів органа, рельєф слизової оболонки, стан стінок, функціональну активність, виявити поширення процесу на прилеглі структури й ознаки збільшення регіонарних і заочеревинних лімфатичних вузлів.

Під час контрастного рентгенологічного дослідження шлунка застосовують контрастування барієм, подвійне контрастування, метод тугого заповнення і штучну гіпотонію шлунка. У разі пухлинного ураження шлунка вивчають дефекти наповнення, визначають різні види його деформації: укорочення малої кривизни, провисання антрального відділу, локальне втягування великої кривизни, равликоподібну деформацію, звуження вихідного відділу або тіла, зменшення органа, каскадний перегин, деформацію склепіння. Рентгенологічні методи не можна вважати основними в діагностиці пухлин шлунка. Завершальним методом обов'язково має бути фіброгастроскопія з біопсією.

**КТ** — більш інформативний метод дослідження. Застосовують його переважно для уточнення поширеності пухлинного процесу, що дає змогу чіткіше й докладніше оцінити форму росту, рівень інфільтрації стінки шлунка, проростання пухлини в прилеглі органи й тканини, збільшення заочеревинних лімфатичних вузлів, наявність гематогенних метастазів у паренхіматозних органах. КТ не є специфічним методом стосовно РШ, даючи можливість візуалізувати лише явно збільшені і змінені структури, а тому не може бути основним методом діагностики.

**УЗД** — додатковий метод дослідження, що дає змогу до операції точніше визначити поширеність пухлинного процесу і виявити віддалені метастази.

Інвазивні методи діагностики: пункційну біопсію, лапароцентез, лапароскопію — застосовують за показаннями. Призначення їх — уточнювальна діагностика для оцінювання поширеності пухлинного процесу.

**Рання діагностика РШ.** Запорука успішного лікування РШ — рання діагностика. Зважаючи на те що на ранній стадії перебіг захворювання безсимптомний, рання діагностика має бути активною. Орієнтація в діагностиці на клінічні прояви РШ (за принципом звернення) неминуче призводить до того, що виявляють лише поширені форми захворювання. Саме тому в Україні у 82–84 % хворих на РШ діагностують поширений пухлинний процес III–IV стадії, у той час як умови для ранньої діагностики захворювання (тобто можливість виконання фіброгастроскопії) є майже в кожній районній лікарні. У Японії внаслідок застосування скринінгу у близько 64 % хворих на РШ діагностують I–II стадію захворювання. Японія — єдина країна світу, де реалізовано повномасштабні скринінгові програми з виявлення даної патології, що охоплюють мільйони мешканців щороку. Програма скринінгу РШ включає такі основні моменти:

- анкетування населення за допомогою спеціальних тестів, що дає змогу виявити «шлункові» скарги — на підставі аналізу анкет формують контингенти для ендоскопічного обстеження;
- поліпозиційна флюорографія шлунка дає змогу виконати контрастне дослідження у 10 стандартних положеннях, виявлення патології рельєфу слизової оболонки шлунка свідчить про необхідність дообстеження;
- фіброгастроскопія з біопсією як завершальний метод діагностики.

Скринінгові програми дають змогу виявити захворювання на ранніх стадіях, однак вартість їх досить висока, тому що із загальної маси обстежених лише в 0,15–0,2 % вдається виявити цю патологію. Зважаючи на це, скринінг РШ реалізовано лише в Японії, де захворювання визнано національною проблемою. В умовах України конче потрібно створити суспільну думку, орієнтовану на раннє активне виявлення пухлинних захворювань і РШ зокрема. Необхідно виходити з того, що РШ на ранніх стадіях — виліковне захворювання. Обов'язковим має бути правило

ендоскопічного обстеження пацієнтів віком понад 45 років з навіть незначними «шлунковими» скаргами. Для майже здорових осіб віком понад 45—50 років можна рекомендувати виконання фіброгастроскопії один раз на два роки, що дасть змогу в разі появи пухлини діагностувати захворювання на ранній стадії і гарантувати стійке лікування.

**Лікування.** Основним методом лікування РШ залишається хірургічний. Першу резекцію шлунка з приводу раку антрального відділу виконав Жуль Пеан 9 квітня 1879 р. Операція тривала 2,5 год, але хворий помер з невідомих причин на 5-у добу. Першу успішну операцію при РШ виконав у січні 1885 р. Т. Більтрот і вона назавжди увійшла в історію хірургії як резекція шлунка за Більтрот-ІІ. У 1897 р. швейцарський хірург К. Шлаттер повністю видалив шлунок, уражений пухлиною. Перше подібне втручання у Росії виконав В.М. Зиков у 1911 р. Характерно те, що хвора після операції прожила понад 10 років. Новий етап розвитку хірургії шлунка розпочався після розроблення методів загальної анестезії. У 60—70-х роках ХХ ст. було розроблено та вдосконалено основні методики хірургічних втручань, запропоновано надійні методи формування стравохідних анастомозів. Унаслідок цього до 80—90-х років було вирішено основні проблеми щодо надійності операцій і поліпшення безпосередніх наслідків хірургічного лікування. Гастректомія і субтотальна резекція шлунка стали рутинними в практичній діяльності провідних онкологічних центрів.

Величезний внесок українських хірургів у розроблення методів лікування РШ безсумнівний: у 1931 р. львівський хірург Гилярович запропонував оригінальну методику стравохідного анастомозу, що з успіхом у численних модифікаціях застосовують дотепер; «золотим фондом» хірургії стали праці О.О. Шалімова, відомих хірургів-онкологів Г.В. Бондаря, В.А. Ефетова, В.Л. Ганула, В.А. Коссе, Д.В. М'ясоєдова та ін. В Україні накопичено найбільший у Європі досвід хірургічного лікування раку шлунка і гастроезофагальної зони. Нині в хірургії РШ застосовують три основних види оперативних втручань: радикальні, паліативні й симптоматичні. Радикальна операція включає видалення пухлини в межах здорових тканин, видалення регіонарного лімфатичного апарату (зв'язок з лімфатичними вузлами, позазв'язкових лімфатичних вузлів і заочеревинної клітковини), дотримання принципів абластики й антибластички. Паліативні операції (в обсязі резекції або гастректомії) припускають видалення якомога більшої маси пухлини для призупинення прогресування процесу, усунення і профілактику розвитку супутніх пухлинних ускладнень. Симптоматичні операції спрямовані на усунення розвинених ускладнень (накладання обхідного гастроентероанастомозу, спинення кровотечі, зашивання перфорації). З точки зору сучасності методика хірургічної операції має відповідати трьом основним вимогам: забезпечувати необхідний радикалізм, гарантувати надійність і сприяти максимально можливому відновленню функцій травного тракту. При ранньому РШ із глибиною інвазії менше ніж 0,5 мм ( $T_1N_0M_0$  sm1) можлива ендоскопічна мукозектомія — видалення ділянки слизової оболонки шлунка через гастроскоп за допомогою коагулюючої петлі або спеціального скальпеля (на зразок розширеної біопсії) з ретельним мікроскопічним вивченням меж вилученого препарату і подальшим багаторічним ендоскопічним контролем. За даними японських учених, 5-річна виживаність після подібних операцій становить 99 %. При пухлинах I—III стадії показані відкриті радикальні операції, у спеціалізованих центрах можливі лапароскопічні оперативні втручан-

ня з обов'язковим виконанням стандартної лімфаденектомії. У сучасній хірургії основні радикальні операції при РШ такі: субтотальна дистальна або проксимальна резекція і гастректомія. При субтотальній дистальній резекції шлунок резектують за малою кривизною до рівня стравоходу, за великою — до рівня нижнього полюса селезінки. Проксимальна субтотальна резекція припускає видалення середньої і верхньої третин шлунка. Більшість онкологів вважають, що резекцію шлунка необхідно виконувати лише при невеликих ( $T_1$ — $T_2$ ) екзофітних пухлинах вихідного або проксимального відділу, у решті випадків необхідна гастректомія. Відповідно до принципів онкологічного радикалізму операція має включати широке видалення зв'язкового апарату, повне видалення великого чепця і регіонарних лімфатичних вузлів I—II етапу метастазування (перигастральних і паравазальних — D2); усього видаляють не менше ніж 25 лімфатичних вузлів.

Консенсусна конференція у рамках IV Міжнародного конгресу з РШ (New-York, USA, 2001) прийняла рішення, що лімфодиссекція D2 має бути обов'язковим компонентом радикального хірургічного лікування РШ. Незважаючи на те що ефективність розширеної лімфодиссекції D2 при цьому захворюванні не доведено у європейських рандомізованих дослідженнях, досвід японських хірургів, який нараховує понад 70 тис. радикальних операцій, засвідчує, що застосування принципово розширеної лімфодиссекції при РШ дає змогу на 15—25 % подовжити виживаність хворих. У разі поширення пухлини проксимального відділу шлунка на стравохід виконують гастректомію або проксимальну резекцію з видаленням частини абдомінального або наддіафрагмального відділу стравоходу. Випадки росту пухлини за межі шлунка і на прилеглі органи потребують розширених комбінованих операцій з видаленням 2—3 органів: селезінки, товстої кишки, частини печінки тощо. У разі виявлення поодиноких віддалених метастазів (у печінку, підшлункову залозу, парааортальні лімфатичні вузли) і за технічної можливості видалити шлунок останніми роками в усьому світі виконують паліативну гастректомію і резекцію шлунка. Подібні втручання дають змогу запобігти розвитку тяжких ускладнень, пов'язаних із прогресуванням пухлини, поліпшують якість життя хворих, створюють сприятливіші умови для проведення хіміотерапії. Першими виконали подібні операції 30 років тому вітчизняні онкологи (Г.В. Бондар). Якщо видалити пухлину з розвиненим стенозом вихідного відділу шлунка або вираженою дисфагією неможливо, необхідно виконати симптоматичні операції: обхідний гастроентероанастомоз, гастро- або ентеростомію. Операції такого типу усувають тяжкі ускладнення поширеного пухлинного процесу. Складна ситуація виникає при шлунковій кровотечі, що загрожує життю хворого. У таких випадках виконують паліативні операції або перев'язують судини шлунка. Якщо можна виконати гастректомію на висоті шлункової кровотечі, екстрена операція може врятувати життя хворого.

Нині основні питання хірургічного лікування РШ майже вирішені. У провідних онкологічних клініках показник післяопераційної летальності не перевищує 1—4 %, а неспроможність анастомозів — рідкісне ускладнення.

**Хіміотерапія.** Останніми роками у лікуванні РШ все ширше застосовують поліхіміотерапію як компонент комбінованого лікування в плані ад'ювантної (післяопераційної) або неоад'ювантної (передопераційної) терапії. Часом вдається отримати частковий ефект (у 15—35 % хворих), однак періоди ремісії частіше бувають нетривалими. Найпоширенішими є поєднання: етопозид—фторурацил—

кальцію фолінат, етопозид—доксорубіцин—цисплатин; як монотерапію використовують: фторурацил, фторафур, доцетаксел, паклітаксел, кампто, кселоду. Результати досліджень вітчизняних учених (В.А. Чорний, І.Б. Щепотін) підтвердили ефективність внутрішньоартеріальної регіонарної поліхіміотерапії. У клініці Донецького протипухлинного центру доведено ефективність ендолімфатичної хіміотерапії в комбінованому лікуванні РШ. Сучасна хіміотерапія РШ — досить складний метод лікування і проводити її, безумовно, необхідно винятково у спеціалізованих відділеннях. Незважаючи на те що, на загальну думку, РШ малочутливий до цитостатиків, хворі з дисемінованими формами без протипоказань мають отримувати хіміотерапію як єдиний метод поліпшення якості життя і його подовження від 4—5 до 10—12 міс. порівняно із симптоматичним лікуванням. Дослідження останніх років показали, що хіміотерапія із застосуванням герцептину, Her2-neu позитивного РШ, частота якого при аденокарциномі проксимального відділу шлунка досягає 25—33 %, дозволяє підвищити медіану виживаності при IV стадії захворювання до 16 міс.

**Променева терапія.** Ефективність передопераційної променевої терапії при пухлинах шлунка довели українські вчені (В.А. Коссе, М.І. Хворостенко, 1990). Нині дослідження в цьому напрямку тривають. Наявні на сьогодні відомості дають змогу зробити висновок про те, що застосування променевої терапії у комбінованому лікуванні місцево-поширеного низькодиференційованого і прогностично несприятливого РШ істотно поліпшує показники виживаності хворих. Використовують дистанційну, внутрішньопорожнинну й інтраопераційну променеву терапію в різних режимах фракціонування дози із застосуванням різних радіомодифікаторів до і після хірургічного лікування. Багато авторів вважають, що сучасне інтенсивне передопераційне опромінення показане в усіх випадках операбельного РШ, тому що, суттєво поліпшуючи віддалені результати, практично не підвищує частоту післяопераційних ускладнень. Дослідження ефективності різних методів променевої терапії в комбінованому лікуванні РШ тривають.

**Безпосередні наслідки хірургічного лікування.** На сьогодні основні питання хірургічного лікування РШ вирішено. У провідних онкологічних клініках показник летальності після радикальних операцій не перевищує 1—3 %, а після комбінованих операцій — 3—7 %. У структурі післяопераційних ускладнень лідирують серцево-судинні й легеневі. Це пов'язано з тим, що понад 50 % хворих — особи віком понад 60 років, а в 60—65 % хворих діагностують різні супутні недуги. На 2-у місці — гнійно-септичні ускладнення (30—40 %). Частота ускладнень значно нижча в клініках, що мають досвід лікування РШ і застосовують сучасні надійні хірургічні методики. Одне з найзагрозливіших ускладнень — неспроможність анастомозу — у провідних клініках трапляється рідко (2—3 %). На жаль, у закладах неонкологічного профілю частота неспроможності анастомозу й інших післяопераційних ускладнень значно вища. Це головним чином результат застосування застарілих і неефективних методик. Тому більшість вітчизняних онкологів вважають, що рак шлунка необхідно лікувати лише в спеціалізованих онкологічних закладах.

**Віддалені наслідки лікування.** Віддалені наслідки лікування РШ залежать насамперед від стадії захворювання. У разі раннього раку ( $T_1N_0M_0$ ) після радикального хірургічного лікування 5- і навіть 10-річна виживаність становить 80—90 %. При пухлинах, що поширюються на м'язову оболонку ( $T_2$ ), 5-річна виживаність зменшується до 50—60 %, а в разі лімфогенних метастазів — до 30—40 %. Розши-

рена лімфаденектомія при радикальних операціях із приводу РШ  $T_{1-3}N+$  дає змогу значно (на 15—25 %) поліпшити віддалені наслідки. У 60—80 % хворих із пухлинами  $T_3$ — $T_4$  наявні не лише лімфогенні, а й імплантацийні і гематогенні метастази, тому 5-річна виживаність не перевищує 30—37 % навіть після комбінованого лікування із застосуванням променевої і хіміотерапії. Лікування хворих із місцево-поширеним РШ  $T_{3-4}N+$  — одна з актуальних проблем сучасної онкології, оскільки частка цих пацієнтів у Європі становить 50—60 %, а в Україні — 80—85 %. Тривалість життя хворих після симптоматичних операцій або взагалі неоперованих рідко перевищує кілька місяців навіть на тлі сучасної поліхіміотерапії. Наведені результати ще раз демонструють необхідність організовувати систему раннього виявлення захворювання, оскільки РШ на ранніх стадіях можна успішно виликати хірургічним шляхом.

**Медична реабілітація хворих.** У зв'язку з підвищенням виживаності хворих на РШ виникла проблема — підвищення якості життя хворих, які перенесли великі хірургічні втручання. Це пов'язано з тим, що у більшості пацієнтів, які перенесли субтотальну резекцію і особливо гастректомію, згодом настають різні функціональні порушення травлення. Найчастішими є рефлюкс-езофагіт, демпінг-синдром, рубцевий стеноз анастомозу. Наприклад, багато авторів вважають, що рефлюкс-езофагіт має бути в усіх хворих, які перенесли гастректомію. Медикаментозна корекція згаданих ускладнень малоефективна і єдиний метод запобігти їм — застосувати спеціальні хірургічні методики, що справляють функціонально замісну дію. Нині на практиці найширше застосовують три основні методики постгастректомічної реконструкції:

- пластичні методи формування стравохідно-тонкокишкового анастомозу, що частково замінює функцію кардіального сфінктера;
- створення резервуара, що замінює шлунок;
- формування міжкишкового анастомозу, що сповільнює надходження їжі в тонку кишку;
- відновлення пасажу їжі через дванадцятипалу кишку.

Застосування хірургічних методів профілактики функціональних порушень дає змогу значно підвищити ефективність медичної реабілітації хворих і, що особливо важливо, повернути багатьох із них до активної трудової діяльності. На сьогодні застосування функціонально замісних методів, реконструкції травного тракту — обов'язковий компонент лікування хворих на РШ.

**Диспансеризація.** Після закінчення спеціального лікування хворі стають на диспансерний облік в онколога за місцем проживання. Протягом 1-го року їх необхідно обстежувати шоквартально, потім — два рази на рік. Обстеження включає вивчення скарг, загальний огляд і обстеження, рентгенографію органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини. Після резекції шлунка потрібно виконувати обов'язкову фіброгастроскопію не рідше ніж один раз на рік протягом усього подальшого життя. У разі виявлення метастазів або рецидиву захворювання хворих направляють до спеціалізованої клініки.

**Профілактика.** Можливість успішної профілактики РШ нині стала реальністю. Наявний досвід свідчить, що в низці випадків цьому захворюванню можна досить успішно запобігти. Так, у США активне впровадження здорового способу життя сприяло тому, що РШ став рідкісним захворюванням. Дотримуючись певного режиму харчування, можна значно знизити несприятливий в онкологічному сенсі



вплив уживаної їжі: необхідно харчуватися регулярно, вилучити з раціону консервовані, мариновані і копчені продукти, гарячу, смажену, гостру і солону їжу, споживати більше свіжих овочів і фруктів, у тому числі цибулю і часник, молочні й кисломолочні продукти, вітаміни А і С, крупи грубого помелу, хліб із висівків. Слід відмовитися від куріння, надмірного вживання алкоголю, міцних і сурогатних спиртних напоїв (особливо у поєднанні із жирною, смаженою, копченою і солоною їжею), контролювати масу тіла й активно займатися фізичною працею і спортом. Незважаючи на те що вищезгадані профілактичні заходи мають досить загальний характер, ефективність їх переконливо підтверджують численні приклади. Щодо боротьби з *Hp*-інфекцією, то в цьому напрямку найбільш реальним і обґрунтованим варто вважати медикаментозне лікування і розроблення активної вакцини, доступної широким верствам населення. Водночас є дані про ефективність при *Hp*-інфекції часнику, що, як відомо, справляє бактерицидну дію.

Однією з невирішених проблем РШ на сьогодні залишається проблема ранньої діагностики. Навіть у Японії, де у 54 % хворих рак виявляють на ранній стадії, у 36 % хворих все одно діагностують поширений пухлинний процес —  $T_3$ — $T_4$ , що потребує комбінованого лікування. В Україні ситуація значно складніша — приблизно у 80 % хворих виявляють III—IV стадію захворювання, а діагностика раннього раку — рідкісна випадковість. Тому тільки третина хворих після радикального лікування живуть 5 років і довше. Кардинальна зміна ситуації можлива лише в разі поліпшення виявлення хворих на ранніх стадіях і потребує насамперед організаційних рішень і технічної оснащеності. Тому слід нагадати про «онконастороженість», яка полягає в алгоритмі дій, спрямованих на якнайшвидше виключення онкопатології шлунка за найменшої, навіть непрямої, підозри на неї із застосуванням найефективніших методів об'єктивного обстеження.

### 13.3. РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Епідеміологія.** Рак підшлункової залози (РПЗ) — найпоширеніше пухлинне захворювання після раку легень, товстої кишки, грудної залози, передміхурової залози тощо, є причиною 5 % смертей, спричинених цією хворобою. За даними останніх років, на РПЗ щорічно у світі захворюють 170—190 тис. осіб. Серед причин смерті хворих онкологічного профілю РПЗ — на 5-му місці в світі, на 4-му — у США і на 8-му — у Європі, де він забирає життя 4,1 % чоловіків і 4,8 % жінок.

РПЗ — одна з нерозв'язаних проблем сучасної медицини, особливо у розвинених країнах. Статистичні дані свідчать про неухильне підвищення показників захворюваності і смертності від цієї недуги.

З одного боку, РПЗ вирізняється низькою чутливістю до хіміопроменевої терапії, з іншого — топографо-анатомічні особливості підшлункової залози, схильність до мультицентричного росту пухлини і віддаленого метастазування зумовлюють поширеність пухлинного процесу вже на ранній стадії за відносно невеликих розмірів пухлини.

Окрім того, тривалий прихований перебіг захворювання, неспецифічні клінічні прояви, подібні до клінічної картини хронічного панкреатиту, обмежені можливості морфологічної верифікації у більшості випадків є причинами пізньої діагностики. За даними літератури, у 40 % хворих на момент встановлення діагно-

зу вже є місцево-поширений РПЗ і лише менше ніж у 20 % випадків пухлина обмежена капсулою підшлункової залози.

Ранні форми РПЗ діагностують усього в 3,8 % випадків.

РПЗ належить до десяти найчастіших причин смерті від онкологічних захворювань у країнах Західної Європи та Америки: 40 тис. померлих за рік у Європі і 30 тис. у США. Зростання показника захворюваності на РПЗ відзначається в усіх країнах із так званим західним типом життя і високою середньою тривалістю життя населення. Чоловіки хворіють на рак підшлункової залози у середньому в 1,5—2 рази частіше, ніж жінки.

За останні 50 років в індустріально розвинених країнах (США, Велика Британія) показник захворюваності підвищився більше ніж у 3 рази і досяг 8,0—9,0 на 100 тис. населення. РПЗ — найчастіша пухлина біліопанкреатодуоденальної зони — 63—86 %. При цьому 62—72 % новоутворень підшлункової залози припадає на головку, 20—24 % — на тіло і хвіст, дифузне ураження спостерігають у 4—6 % хворих.

В Україні показник захворюваності на РПЗ становить 10,6 на 100 тис. населення (близько 5 тис. хворих щорічно). У структурі онкологічних захворювань РПЗ посідає 9-е місце, а серед пухлин травного тракту — 3-є місце (після раку шлунка і товстої кишки).

Оскільки РПЗ часто неможливо діагностувати у початковій стадії, а також через недостатню ефективність сучасної терапії показник захворюваності РПЗ фактично такий, як показник смертності. Несприятливим моментом є виражена схильність РПЗ до ранньої судинної і лімфогенної дисемінації. Нерідко субклінічне метастазування в печінку спостерігається вже на момент встановлення діагнозу, незважаючи на те що навіть за допомогою сучасних методів візуальних досліджень патологію виявити не вдається.

У зв'язку з відсутністю перспективних методів скринінгу для виявлення ранніх форм РПЗ актуальною залишається проблема лікування поширених і метастатичних форм захворювання.

Ризик виникнення РПЗ низький у пацієнтів віком до 40 років, але значно підвищується після 50 років; більшість пацієнтів належать до вікової групи 60—80 років. У минулому на РПЗ частіше хворіли чоловіки, проте нині частота захворюваності жіночого населення значно підвищилася, можливо, унаслідок поширення куріння серед жінок. Частота виникнення захворювання найвища в індустріально розвинених країнах, у Європі найвищий показник захворюваності серед мешканців скандинавських країн. У США частіше хворіють афроамериканці, гавайці і вихідці з Кореї.

**Етіологія.** Давно помічено певний зв'язок між цукровим діабетом і виникненням РПЗ, проте точний механізм подібних змін не визначено і не в усіх дослідженнях підтверджується кореляція між цими захворюваннями. Діабет може бути як проявом РПЗ, так і фактором, який спричинює хворобу.

Результати деяких досліджень показали, що хворі на цукровий діабет становлять групу підвищеного ризику щодо виникнення РПЗ. Мета-аналіз досліджень, проведених за період з 1975 по 1994 р., довів, що РПЗ частіше виникає у пацієнтів із тривалим (понад 5 років) перебігом діабету. Результатами низки досліджень підтверджено, що порушення метаболізму глюкози може бути пов'язане з підвищенням ризику виникнення РПЗ. Висока концентрація інсуліну в мікрооточенні клітин проток підшлункової залози може спричинювати злоякісну трансформацію.

Хоча припущення про наявність зв'язку між панкреатитом і підвищеним ризиком виникнення РПЗ існує давно, ступінь цього ризику не визначено. Цілком можливо, що він визначається типом панкреатиту (наприклад ризик розвитку аденокарциноми вищий при спадковому панкреатиті).

**Спадкові фактори підвищеного ризику виникнення РПЗ.** Деякі спадкові пухлинні синдроми також пов'язані з підвищеним ризиком виникнення цього захворювання. Так, наприклад, одним із них є синдром спадкового раку грудної залози і яєчників, пов'язаний з мутаціями в генах BRCA-1 і BRCA-2. Мутації в гені BRCA-2 виявлено у 10 % хворих на сімейний РПЗ і в 7 % хворих у загальній популяції. Такі мутації BRCA-2 є найчастішою спадковою схильністю до РПЗ і пов'язані з десятикратним підвищенням ризику виникнення захворювання порівняно із загальною популяцією.

Інший спадковий пухлинний синдром, пов'язаний з РПЗ, — Пейтца—Єгерса, який успадковується за аутосомно-домінантним типом і зумовлений мутаціями в гені LKB1/STK11 пухлинної супресії на хромосомі 19P13. Синдром характеризується наявністю множинних поліпів (гамартом) травного тракту, пігментацією слизових оболонок і шкірних покривів і пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення пухлин товстої кишки. Ризик розвитку РПЗ у пацієнтів із цим синдромом досить високий, але точно не визначений.

Синдром сімейної атипової множинної меланоми (FAMM) — це рідкісне захворювання, що передається за аутосомно-домінантним типом, спричинене мутацією в гені p16 пухлинної супресії на хромосомі 9p21 і пов'язане з розвитком численних невусів, деякі з яких є меланою. FAMMPC — нова назва синдрому FAMM, зумовленого розвитком РПЗ. У пацієнтів із цим синдромом спостерігався розвиток як раннього, так і пізнього РПЗ.

Спадковий неполіпозний рак товстої кишки є аутосомно-домінантним захворюванням, зумовленим генними мутаціями, що призводить до підвищеного ризику виникнення колоректального раку та інших видів пухлин, у тому числі раку ендометрія, яєчників і РПЗ, однак ступінь ризику залишається не вивченим.

Проведені останнім часом дослідження свідчать про наявність зв'язку між *Helicobacter pylori* і РПЗ. Нр-інфекція може призвести до розвитку субклінічного панкреатиту (який, як вважається, є фактором ризику виникнення РПЗ).

**Фактори зовнішнього середовища, що підвищують ризик виникнення РПЗ.** Суттєвим чинником ризику розвитку РПЗ є куріння. У тварин РПЗ можна індукувати за допомогою тривалого застосування N-нітрозамінів. Ці канцерогени вільно метаболізуються в ДНК, що призводить до порушення кодування у її структурі й активції онкогенів. Численні дослідження, проведені у США та Європі, виявили підвищений у 2—3 рази ризик виникнення РПЗ у курців; нині встановлено, що 25 % випадків захворювання виникають саме в курців. Результати дослідження показали, що ризик виникнення РПЗ підвищується зі збільшенням кількості викурених за один день цигарок і тривалості куріння і що припинення куріння на термін понад 10 років знижує ризик виникнення РПЗ на 30 % порівняно з курцями.

Харчові фактори також відіграють значну роль у виникненні РПЗ. Відомо, що споживання жиру і м'яса у великих кількостях підвищує ризик виникнення цієї патології, тоді як споживання рослинної їжі знижує його. Результати нещодавніх досліджень підтвердили, що метод приготування їжі, як і переїдання, є важливим фактором. Визначено, що добре засмажене м'ясо барбекю є статистично значущим фактором ризику виникнення РПЗ. Їжа з високим вмістом солі і очищених цукрів,

пересмажені страви або продукти соєвого походження також можуть підвищити ризик виникнення РПЗ.

Частота виникнення захворювання знижується внаслідок споживання великої кількості фруктів, особливо цитрусових, і їжі, багатой на клітковину та вітамін С. Доведено, що натуральний продукт лимонін, що міститься в цитрусових, є потужним інгібітором KRAS — онкопротейнів.

Дані про роль вживання кави та алкоголю в розвитку РПЗ є суперечливими, і більшість досліджень, проведених за останні 15 років, не виявили ймовірного підвищення ризику.

Вплив деяких хімічних сполук, особливо в промисловості і сільському господарстві, може призвести до підвищення ризику виникнення РПЗ. Це зокрема 2-нафтиламін, бензидин і його похідні, хлоргідрин, ароматичні гідрокарбони і акрил-амід. В одному з досліджень, проведених на 5 тис. робітників хімічного виробництва, показано, що тривалий контакт з ДДТ і його сумішами, особливо у високих концентраціях, спричинює РПЗ. Крім того, деякі спеціальності (наприклад, робітники гірничорудного, цементного виробництва, текстильної промисловості, садівники) пов'язані з підвищеним ризиком виникнення РПЗ, хоча фактори ризику залишаються невідомими.

Отже, куріння спричинює близько 25 % випадків РПЗ, а ожиріння, гіподинамія і неправильне харчування — ще близько 15 % випадків. Тому близько 40 % випадків РПЗ можна запобігти.

### Класифікація РПЗ за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами підшлункової залози є вузли, розміщені поблизу залози.

|       |                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------|
| $T_0$ | Рак <i>in situ</i>                                     |
| $T_1$ | Пухлина обмежена підшлунковою залозою, менша ніж 2 см  |
| $T_2$ | Пухлина обмежена підшлунковою залозою, більша ніж 2 см |
| $T_3$ | Пухлина за межами підшлункової залози                  |
| $T_4$ | Уражені черевна і верхня брижові артерії               |
| $N_1$ | Метастази в регіонарні лімфатичні вузли                |
| $M_1$ | Наявні віддалені метастази                             |

#### Групування за стадіями

|            |                 |            |       |
|------------|-----------------|------------|-------|
| Стадія 0   | $T_0$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IA  | $T_1$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IB  | $T_2$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIA | $T_3$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIB | $T_1, T_2, T_3$ | $N_1$      | $M_0$ |
| Стадія III | $T_4$           | Будь-яка N | $M_0$ |
| Стадія IV  | Будь-яка T      | Будь-яка N | $M_1$ |

**Морфологічна класифікація РПЗ.** При РПЗ головка органа уражена пухлиною в 75 % випадків, тіло — у 18 %, хвіст — у 7 % випадків. Сучасна морфологічна класифікація пухлин підшлункової залози (E. Solcia et al., 1997) передбачає такі форми РПЗ:

1. Екзокринні:

- протокова аденокарцинома (об'єднує 5 мікроскопічних форм);
- гігантоклітинна пухлина;
- серозна цистаденокарцинома;
- муциозна цистаденокарцинома;
- внутрішньопотокова папілярно-муциозна карцинома;
- ацинарно-клітинний рак;
- панкреатобластома;
- солідний псевдопапілярний рак;
- змішані карциноми.

2. Ендокринні:

- високо- і помірнодиференційовані (інсулінома, гастринома, вілома, глюкагонома, соматостатинома тощо);
- низькодиференційовані (дрібноклітинний активний і нефункціонуючий рак).

У структурі екзокринного раку підшлункової залози частка різних форм протокової аденокарциноми становить близько 97 %. Примітно, що для цієї форми РПЗ характерна дуже висока біологічно детермінована агресивність перебігу.

**Метастазування.** Багате кровопостачання органів панкреатодуоденальної зони, близькість магістральних судин, густа сітка анастомозів між лімфатичними судинами і вузлами нарівні з біологічними особливостями пухлини спричиняють раннє лімфогенне і гематогенне метастазування. Спочатку лімфогенні метастази з'являються в регіонарних лімфатичних вузлах, розташованих навколо головки підшлункової залози і за її верхнім краєм. Пізніше виявляються метастази у воротах печінки, у самій печінці та жовчному міхурі, часто — імплатаційні метастази в очеревині з розвитком асцити.

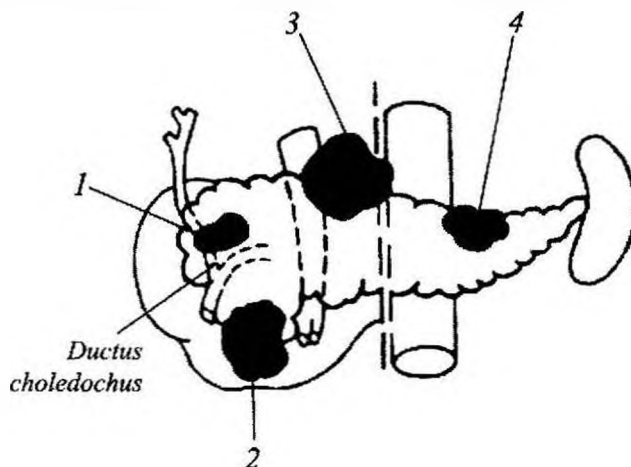
Гематогенні метастази найчастіше уражують печінку, легені, кістки, можливі метастази Вірхова (у надключичний лімфатичний вузол ліворуч), Шнітслера (очеревина таза), Крукенберга (яєчник).

**Клінічна картина.** РПЗ належить до пухлинних захворювань, які на ранній стадії протягом тривалого періоду перебігають безсимптомно. Надалі клінічна картина визначається локалізацією і поширеністю пухлинного процесу (мал. 11).

Для місцево-поширеного РПЗ найхарактерніші такі симптоми:

- біль у верхній частині живота, який іррадіює в попереку;
- погіршення апетиту, відраза до м'ясної їжі та прогресуюче схуднення;
- диспептичні явища (нудота, відрижка, блювання);
- механічна жовтяниця;
- збільшення печінки з розвитком симптому Курвуазьє;
- пальпаторне визначення пухлини;
- асцит;
- множинні тромбози або шлунково-кишкові кровотечі;
- глюкозурія та інші функціональні розлади підшлункової залози.

Слід звернути увагу на те, що клінічні прояви зазвичай супроводжують поширення пухлинного процесу. Окрім того, більшість із зазначених симптомів притаманна панкреатиту.



**Мал. 11. Рак підшлункової залози:**

1 — мала пухлина, що стискає жовчну протоку; 2 — пухлина, яка стенозує дванадцятипалу кишку; 3 — пухлина тіла підшлункової залози; 4 — пухлина хвоста

У міру поширення пухлини за межі залози з'являється біль: тривалий, тупий, частіше локалізується в надчрев'ї, іррадіює в поперек і, що особливо характерно, має оперізувальний характер. Найчастіше біль і диспептичні явища з'являються за кілька тижнів до розвитку жовтяниці.

Одними з частих симптомів РПЗ є погіршення апетиту і прогресуюче зменшення маси тіла. Майже у третини хворих із поширеним процесом відзначаються нудота і блювання.

Клінічна картина певною мірою залежить від локалізації пухлини.

Для пухлин головки характерний розвиток механічної жовтяниці, що супроводжується свербіжем шкіри, причиною якої є обструкція жовчовивідних шляхів унаслідок проростання або стиснення пухлиною. При цьому хворий звертає увагу на знебарвлення калу і темне забарвлення сечі. Біль і кишковий дискомфорт можуть передувати розвитку жовтяниці, але часто жовтяниця буває першим і єдиним симптомом захворювання. У більшості випадків поява механічної жовтяниці свідчить про місцево-поширений процес.

Одним із симптомів пухлини хвоста підшлункової залози можна вважати наявність у лівому підребер'ї безболісної пухлини, що пальпується. Водночас больовий синдром при пухлинах хвоста може бути більш вираженим. Інші симптоми трапляються так само часто, як і при раку головки підшлункової залози. Досить часто з'являється асцит, причинами якого можуть бути портальна гіпертензія або пухлинна дисемінація в очеревину.

Анемія при РПЗ спостерігається у третини хворих, у більшості випадків як наслідок кровотеч у разі проростання стінок шлунка, кишки тощо.

**Клінічні прояви РПЗ на ранній стадії.** У більшості випадків РПЗ на ранніх стадіях перебігає безсимптомно, клінічна картина неспецифічна. Хворі за наявності скарг тривалий час спостерігаються з приводу хронічного гастриту, панкреатиту, холециститу. Часом захворювання I—II стадії перебігає безсимптомно, а виявляють його випадково під час обстеження з приводу іншої патології.

**Діагностика.** Методи скринінгу РПЗ не розроблені.

За наявності підозри на пухлину підшлункової залози для своєчасної діагностики захворювання необхідно провести комплексне обстеження, що включає низку складних методів інструментальної діагностики:

- УЗД;
- ультразвукову комп'ютерну томографію (УЗКТ);
- ФГДС;
- рентгеновську комп'ютерну томографію (РКТ) та/або МРТ;
- ангіографію;
- холантіографію та/або ЕРХПГ при пухлинах головки;
- біопсію пухлини для її морфологічної верифікації;
- дослідження рівня пухлинних маркерів у крові.

Метою обстеження насамперед є виявлення пухлини, визначення її органної належності і морфологічна верифікація.

Надалі дослідження спрямовані на визначення загальної поширеності процесу і стадії пухлинної інвазії в прилеглі судини й органи. Стадія захворювання має першочергове прогностичне значення й остаточно встановлюється після морфологічного дослідження.

Відсутність ознак віддалених метастазів не завжди свідчить про можливість виконання радикальної операції. Часом лише під час лапаротомії з'ясовується наявність поширеного неоперабельного пухлинного процесу. Пробна (діагностична) лапаротомія як остаточний метод діагностики не рекомендується, оскільки погіршує стан хворого й значно підвищує ризик розвитку летальних ускладнень.

УЗД й УЗКТ дають змогу виявити пухлинний вузол завбільшки понад 1,5–2 см, визначити його локалізацію, форму, контур, структуру і відношення до прилеглих органів. Сучасна УЗКТ дає можливість дослідити рівень васкуляризації пухлинних утворень підшлункової залози із застосуванням кольорового доплерівського картування і визначити їх взаємовідношення з магістральними судинами. Розширення загальної жовчної протоки і протоки підшлункової залози — ознака, що свідчить про стиснення або проростання ампули великого дуоденального сосочка. Важливе значення має ендovasкулярна УЗКТ для визначення поширеності пухлини підшлункової залози на прилеглі магістральні судини (верхня брижова артерія, черевний стовбур і його гілки). Наявність стиснення або проростання судин діагностується на підставі локальної зміни кровотоку, який набуває турбулентного або пропульсивного характеру зі збільшенням швидкості і зміною інтенсивності забарвлення просвіту артерій.

Чутливість методу під час оцінювання поширеності пухлини на селезінкову вену порівнюється з ангіографією і навіть перевершує її (85,7 і 71,4 % відповідно). Під контролем УЗКТ можливе виконання пункційної біопсії пухлини у найоптимальнішій зоні, при цьому точність верифікації досягає 92–98 %.

Застосовується ендоскопічна УЗКТ (уведення датчика в дванадцятипалу кишку), яка дає змогу візуалізувати пухлини розмірами від 5 мм. Метод найефективніший для визначення поширення пухлини головки підшлункової залози на спільну жовчну протоку.

ФГДС — обов'язковий метод дослідження за підозри на РПЗ. При раку головки під час дуоденоскопії визначається стиснення дванадцятипалої кишки ззовні або проростання пухлиною її стінки. У разі ураження кишки, зумовленого РПЗ,

морфологічно частіше виявляють зміни запального характеру. Кишка при цьому різко деформована, у її просвіті визначається щільна горбиста пухлина, що дещо кровоточить, на слизовій оболонці також можуть спостерігатися великі плоскі ригідні виразки. Перистальтика в цих ділянках не простежується. Можлива картина ерозивного езофагіту і гастриту, пов'язаного з порушенням евакуації вмісту шлунка через звуження просвіту дванадцятипалої кишки.

*ЕРХПГ* — додатковий метод діагностики, який дає змогу диференціювати пухлинні або запальні зміни в головці підшлункової залози і дистальному відділі спільної жовчної протоки. На ретроградних панкреатограмах при РПЗ можуть бути виявлені обтурація протоки підшлункової залози, її стенозування і нерівність контурів.

Сучасні едоскопічні методики також дають змогу виконати передопераційну біліарну декомпресію у вигляді папілосфінктеротомії або ретроградного дренивання спільної жовчної протоки при раку її дистального відділу або головки підшлункової залози.

*РКТ*, особливо спіральна і мультиспіральна, є одним з найінформативніших методів діагностики РПЗ і зазвичай використовується як додатковий метод (після УЗКТ) для уточнення місцевого поширення пухлинного процесу. РКТ дає змогу оцінити стан позапечінкових жовчних проток, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, перипанкреатичної жирової клітковини і регіонарних лімфатичних вузлів. РКТ з внутрішньовенним контрастуванням при кроці 5 мм точніша, ніж УЗКТ. Точність методу РКТ в оцінюванні резектабельності пухлин цього органа становить 89—100 %. Важливою перевагою РКТ є можливість виявлення пухлинної інвазії дванадцятипалої кишки. Для цього використовується контрастне дослідження з пероральним введенням водорозчинної контрастної речовини для візуалізації просвіту кишки. РКТ у поєднанні з УЗКТ підвищує точність діагностики пухлин підшлункової залози з 80 до 90 % за умови, що їхні розміри перевищують 1,5 см. Менші за розмірами пухлини можна виявити за допомогою МРТ, яку застосовують також для диференціальної діагностики пухлинної та запальної патології підшлункової залози.

*Ангіографія* відіграє важливу роль в оцінюванні поширеності пухлинного процесу, залучення до пухлинного процесу магістральних артеріальних і венозних судин і дає змогу визначити анатомічні варіанти кровопостачання, необхідні для запланованого хірургічного втручання. Інформативність ангіографії певною мірою залежить від величини пухлини. Якщо величина до 5 см (коли пухлина ще потенційно операбельна), діагностичні можливості сягають 55 %, при пухлинах величиною 5—10 см — 73 %, а понад 10 см — 87 %. Точність діагностики ураження великих судин при ангіографії досягає 96 %, у той час як при КТ — 9,4 %.

*Рентгенологічне дослідження шлунка і дванадцятипалої кишки* є допоміжним у разі підозри на РПЗ, проте часом може доповнити загальну клініко-діагностичну картину. При пухлинах головки підшлункової залози залежно від стадії і характеру патологічного процесу виявляють деякі рентгенологічні симптоми ураження шлунка і дванадцятипалої кишки. Однак специфічні рентгенологічні симптоми відсутні.

Для диференціальної діагностики пухлин головки підшлункової залози сьогорні у комплекс діагностичних заходів обов'язково входить *визначення рівня пухлинного маркера СА 19—9 радіоімунним методом*. Багаторазове підвищення рівня



цього маркера у крові у 60—85 % випадків імовірно свідчить про розвиток РПЗ. Специфічність цього маркера обмежена тим, що його рівень може бути підвищений при гострому холангіті, гострому і хронічному панкреатиті, холестазі, пухлинах шлунка, печінки і товстої кишки.

*Підвищення рівня РЕА* відзначається у 46—90 % хворих на РПЗ і корелює з поширеністю і ступенем диференціювання пухлини, проте практичне застосування маркера обмежене у зв'язку з підвищенням його рівня при деяких пухлинних і непухлинних захворюваннях.

На сьогодні можливе використання зазначених маркерів для моніторингу хворих із діагностованим РПЗ.

*Радіоізотопне дослідження з октреосканом* (аналог соматостатину із заданою радіоактивністю) застосовується під час діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Октреоскан з'єднується з рецепторами соматостатину і дає можливість досить точно виявити пухлину цієї локалізації.

### Механічна жовтяниця при РПЗ

Розвиток механічної жовтяниці у хворих зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози значно обтяжує перебіг основного захворювання і потребує вжиття невідкладних заходів, спрямованих на декомпресію жовчовивідних шляхів.

Серед злоякісних пухлин, які ускладнюються розвитком механічної жовтяниці, найчастішими є: РПЗ — 45—47 %, рак жовчних проток — 18—20 %, пухлини дуоденального (фатерового) сосочка і рак жовчного міхура 12—15 %.

Розвиток механічної жовтяниці зазвичай свідчить про значну поширеність пухлинного процесу і зменшує ймовірність виконання радикальної операції до 2—2,5 %. Однак це твердження не є непорушним, оскільки у деяких пацієнтів після ліквідації механічної жовтяниці вдається виконати радикальні операції.

До арсеналу хірургічних методів усунення механічної жовтяниці входять такі:

- ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ);
- ЕРХПГ і назобілярне дренування;
- черездіафрагмальне черездіафрагмальне дренування жовчних проток із черездіафрагмальною черездіафрагмальною холангіографією;
- різні варіанти ендопротезування жовчних проток;
- холецистостомія під контролем УЗД, КТ або лапароскопа;
- інтраопераційні методи декомпресії жовчних проток під час виконання паліативних і радикальних операцій.

Перебіг механічної жовтяниці рідко супроводжується больовим синдромом, проте часто ускладнюється проявами холангіту, інтоксикацією різного ступеня вираженості і розвитком печінкової недостатності. Тому хірургічні втручання у хворих із цим симптомом мають значну кількість ускладнень, а показник летальності сягає 15—30 %, що в кілька разів вищий, ніж у тому разі, коли механічну жовтяницю вдається ліквідувати до операції. Тому своєчасне усунення біліарної гіпертензії є першочерговим завданням під час лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями.

У зв'язку з тим що більшість хворих на РПЗ звертаються по допомогу в пізні терміни від появи механічної жовтяниці, багато науковців вважають оптимальним проведення лікування у два етапи. На першому етапі виконується тимчасова зов-

нішня чи внутрішня декомпресія біліарної системи, на другому, після усунення механічної жовтяниці, — планова радикальна операція. Подібна тактика дає змогу зменшити кількість післяопераційних ускладнень і знизити показник загальної смертності.

На цей час переважне значення мають малоінвазивні методи декомпресії жовчовивідних шляхів, передусім ендоскопічні та черезшкірні.

*Ендоскопічні методи корекції механічної жовтяниці.* Ендоскопічна корекція механічної жовтяниці здійснюється після виконання ЕРХПГ, яка дає змогу уточнити характер і поширеність основного захворювання, рівень і протяжність зони обтурації жовчовивідних шляхів.

*Назобіліарне дренування жовчних проток.* Проведення назобіліарного дренування дає змогу здійснити декомпресію жовчних проток і санувати жовчовивідні шляхи в разі розвитку гнійного холангіту. Недоліками методики є її складність і неможливість виконати у разі ураження зони біфуркації жовчних проток і внутрішньопечінкових жовчних проток.

*Ендопротезування жовчних проток.* Ендоскопічне ендопротезування виконується при пухлинному ураженні позапечінкових жовчних проток у разі нерезектабельності пухлини для постійної паліативної декомпресії біліарної системи після ліквідації явищ холангіту і часткового або повного усунення жовтяниці. Ендоскопічне ендопротезування ефективне у 90 % випадків при пухлинах дистального відділу загальної жовчної протоки, при РПЗ і пухлинах фатерового сосочка.

*Черезшкірне черезпечінкове дренування жовчних проток.* Нині застосовуються такі види черезшкірного черезпечінкового дренування жовчних проток: зовнішнє, зовнішньо-внутрішнє та ендопротезування.

Під час зовнішнього дренування неминучими є значні втрати жовчі, що може призвести до розвитку гомеостатичних порушень і потребує реінфузії жовчі у травний тракт. Тому зовнішнє дренування виконується лише тоді, коли внутрішнє дренування здійснити неможливо.

Ураховуючи недоліки зовнішнього дренування, W. Molnar і A.E. Stockum (1974) застосували зовнішньо-внутрішнє черезпечінкове дренування жовчних проток із проведенням катетера з множинними бічними отворами через зону пухлинної стриктури у дванадцятипалу кишку. Практичне застосування цього методу показало його ефективність у паліативному лікуванні механічної жовтяниці пухлинного генезу. Для встановлення зовнішньо-внутрішнього дренажу часто застосовується двохетапна методика. Спочатку виконують зовнішнє дренування жовчних проток упродовж 5—10 діб — перший етап. За цей час унаслідок декомпресії може зменшитися набряк зони обструкції і створюються умови для успішного проведення катетера у дванадцятипалу кишку — другий етап.

*Черезшкірне ендопротезування жовчних проток.* Цей метод, що базується на проведенні пластикової трубки через зону стенозу, запропонував F. Burcharth (1978). Подальше вдосконалення методу сприяло використанню саморозпрямних сітчастих конструкцій (стентів). Ендопротези такого типу дають змогу розширити просвіт протоки до 10—12 мм, що зменшує ймовірність його звуження внаслідок інкрустації солями жовчних кислот.

*Холецистостомія* може бути застосована при механічній жовтяниці, коли стеноз локалізується дистальніше від місця впадіння протоки в спільну жовчну протоку. Враховуючи високу варіабельність анатомічної будови гепатопанкреатодуо-

денальної зони, а також особливості пухлинного росту, можливість застосування цього методу для тривалої адекватної декомпресії жовчних шляхів обмежена. Формування холецистостомії може здійснюватися хірургічним шляхом у ході традиційних і ендовідеохірургічних оперативних втручань, а також пункційним методом під контролем УЗД і КТ.

**Інтраопераційні методи декомпресії біліарної системи.** За даними літератури, тільки у 18–20 % випадків РПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, піддається лікуванню, у 45–50 % випадків вдається виконати радикальні операції (у решти хворих формуються різні біліодигестивні анастомози) або дренування жовчних проток.

Біліодигестивні анастомози — хірургічні втручання, спрямовані на декомпресію жовчовивідних шляхів і забезпечення відтоку жовчі. Можуть бути виконані як перший етап перед радикального операцією у разі двохетапного лікування або є самостійним, частіше паліативним оперативним втручанням. Для забезпечення відтоку жовчі можуть бути використані жовчний міхур, протоки міхура, загальна печінкова протока або внутрішньопечінкові жовчні протоки, які з'єднуються із дванадцятипалою або тонкою кишкою.

Для формування холедохоентероанастомозу застосовують два основні варіанти операції: використання довгої кишкової петлі з анастомозом Брауна і відключенням з привідною петлею або накладання холедохоентероанастомозу на відключеній петлі за методом Ру.

У Донецькому протипухлинному центрі розроблена й успішно застосовується методика холедоходуоденостомії на тимчасовому дренажі, який протягом кількох діб (до загоєння анастомозу) дає змогу підтримувати прохідність жовчовивідних шляхів, а потім самовільно евакуюється через тонку кишку.

Якщо біліодигестивний анастомоз сформувати неможливо, операцією вибору є інтраопераційне бужування зони пухлинного стенозу й інтубація печінкових проток через тканину пухлини.

**Лікування.** На сьогодні єдиним радикальним методом лікування злоякісних пухлин підшлункової залози залишається хірургічний. Через пізню діагностику і схильність РПЗ до місцевого поширення і віддаленого метастазування терміни оперативного втручання надзвичайно обмежені. Операбельність при РПЗ, яка в 60–80-х роках минулого сторіччя становила 15–16 %, до кінця сторіччя не змінилася.

Під час вироблення тактики лікування принципове значення мають дані про взаємовідношення пухлини з прилеглими органами і магістральними судинами: аортою, черевним стовбуром аорти, селезінковою і верхньою брижовою артеріями, верхньою брижовою і ворітною венами. Це знайшло своє відображення у класифікації пухлин підшлункової залози Японської панкреатологічної спільноти і в класифікації за N.J. Lygidakys, у яких окрім звичайних критеріїв T, N, M виділено критерій V, який характеризує стадію інфільтрації ( $V_0$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ) ворітної вени пухлиною.

Вперше успішне видалення солідної пухлини тіла і хвоста підшлункової залози виконав Тренделенбург (1882). Ця операція у сучасній модифікації як лівобічна (дистальна) панкреатектомія залишається одним із стандартів хірургічного лікування РПЗ.

Whipple (1935) описав методику операції, яка відкрила нові можливості в лікуванні РПЗ і до сьогодні вважається стандартом при раку головки підшлункової залози. Збереження антропілородуоденального сегмента під час операції вперше описали

Traverso і Longmire (1978). Цю методику використовують досить часто, особливо при невеликих периапулярних пухлинах або доброякісних захворюваннях.

Прихильники збереження пілоричного відділу шлунка вважають, що це дає змогу зберегти функцію верхніх відділів травного тракту і поліпшити якість життя хворих.

Нині стандартними в хірургії РПЗ вважаються: операція Whipple, стандартна гастропанкреатодуоденальна резекція, пілорозберігальна панкреатодуоденальна резекція, панкреатектомія, розширена гастропанкреатодуоденальна резекція.

Резекція головки підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки і загальної жовчної протоки, економна (клиноподібна) панкреатодуоденальна резекція, які виконуються з приводу РПЗ, вважаються онкологічно і функціонально неадекватними.

Обов'язковими умовами для хірургічного лікування є ліквідація симптомів механічної жовтяниці та підтримання загального білірубіну в крові хворих на рівні 70 мкмоль/л.

Резектабельність при протоковій аденокарциномі головки підшлункової залози становить 5—20 % (до 30 % при агресивній хірургічній тактиці). Резектабельність при серозній і муцинозній цистаденокарциномі, внутрішньопротоковому папілярно-муцинозному раку, солідному псевдопапілярному раку головки підшлункової залози — 90 %.

На відміну від раку шлунка та колоректального раку даних, що підтверджують доцільність паліативної резекції при аденокарциномі підшлункової залози, не отримано.

Завдяки досягненням останніх років у техніці виконання операції, анестезії та інтенсивній терапії показник смертності після панкреатодуоденектомії становить від 2 до 7,8—10 %. Результати досліджень, проведених Birkmeier і співробітниками, до яких було залучено 10 530 хворих віком понад 65 років, прооперованих у 1868 госпіталях за період з 1994 по 1999 р., показали, що чим вищий рівень госпіталю, то нижчий показник смертності після операції.

**Комбінована терапія.** Клініко-патологоанатомічні дані свідчать про те, що при протоковій аденокарциномі підшлункової залози після операції внаслідок відриву пухлинних клітин швидко настають інвазія прилеглих тканин і пухлинна дисемінація. Тому висока частота метастазів у печінку і місцево-поширених рецидивів змушує зробити висновок про недостатню ефективність лише хірургічного лікування РПЗ.

**Ад'ювантна хіміопроменева терапія.** Комбіноване лікування хворих на рак головки підшлункової залози ґрунтується на поєднанні методів хірургічного лікування (стандартна ГПДР, ДПДР) та застосуванні радіо- і хіміотерапії в різних режимах. Променева терапія проводиться до, під час або після операції. Найчастіше застосовується подовжений післяопераційний курс дрібними фракціями СВД 40—50 Гр. У наш час у променевій терапії РПЗ застосовують такі основні методи: дистанційну променеву терапію у комбінації з радіочутливими хіміотерапевтичними агентами; інтраопераційну променеву терапію; тривимірну конформну променеву терапію.

**Дистанційна променева терапія** проводиться з чотирьох тангенціальних полів: передньозадніх і контрлатеральних. Для візуалізації пухлини під час операції межі пухлини маркуються титановими кліпсами.

Опромінення виконують щоденно фракціями по 2 Гр до СВД 40—50 Гр. Результати деяких досліджень довели доцільність вдосконалення методів дистанційної променевої терапії місцево-поширеного нерезектабельного РПЗ на тлі введення радіосенсибілізуючих хіміопрепаратів: 5-фторурацилу, гемцитабіну, доксорубіцину, паклітакселу.

*Інтраопераційна променева терапія.* Підвищення дози опромінення при дистанційній променевої терапії значно збільшує кількість променевих ускладнень з боку прилеглих здорових органів і тканин. Виходячи з цього, було розроблено спеціальні методики інтраопераційної променевої терапії (ІПТ), що дають змогу досягти вищих доз опромінення первинної пухлини без збільшення променевого навантаження на прилеглі здорові органи і тканини. У літературі описано дві основні методики ІПТ: імплантація в пухлину радіоактивних гранул, що забезпечують низькодозове опромінення пухлини до СВД 120—140 Гр, та інтраопераційна променева терапія електронами (ІПТЕ).

ІПТ зазвичай проводять у комбінації з дистанційною променевою терапією і хіміотерапією. Перевага віддається ІПТЕ, оскільки вона є технічно простішою і дає змогу створити високодозове поле опромінення безпосередньо в пухлині. Ад'ювантна інтраопераційна радіотерапія не має особливих переваг порівняно з ад'ювантною післяопераційною хіміо- або променевою терапією, окрім зменшення кількості променевих ускладнень.

*Тривимірна конформна променева терапія* є досить перспективним методом у лікуванні місцево-поширеного РПЗ. Її застосування під комп'ютерним контролем дозового поля складного профілю дає можливість досягти точнішого поєднання дозового поля і пухлини з іще більшим ступенем захисту нормальних прилеглих органів і тканин.

Застосування цієї техніки при РПЗ перебуває у стадії розроблення. Передбачається, що використання конформного опромінення дозволить поліпшити наслідки лікування.

*Ад'ювантну радіотерапію* можна проводити разом із хіміотерапією 5-фторурацилом у вигляді пролонгованих інфузій. Однак результати рандомізованого дослідження в рамках EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) показали статистично невірогідне збільшення медіани виживаності після ад'ювантної радіохіміотерапії порівняно з лише хірургічним лікуванням. Аналогічні наслідки отримано і в групі хворих після операцій із сумнівною радикальністю.

Триває вивчення ефективності різних схем післяопераційної радіохіміотерапії з гемцитабіном та іншими хіміопрепаратами.

*Ад'ювантна системна хіміотерапія.* Лише 5 % випадків РПЗ є потенційно операбельними, при цьому у 80—86 % хворих, які зазнали тільки хірургічного лікування, надалі розвивається рецидив захворювання, тому, за даними різних авторів, тривалість життя не перевищує 3—6 міс.

Медикаментозна терапія РПЗ залишається складним розділом сучасної онкології. Водночас не викликає сумнівів той факт, що при дисемінованому РПЗ хіміотерапія порівняно із симптоматичним лікуванням дає змогу подовжити життя і поліпшити його якість.

Досі немає загальноприйнятих стандартних режимів хіміотерапії першої лінії у разі РПЗ. З препаратів, що вивчалися при цій патології, певну ефективність продемонстрували 5-фторурацил, мітоміцин С, стрептозотин, гемцитабін, док-

сорубіцин і метил-CCNU; частота об'єктивних ефектів у разі їх використання становить 15—28 %. Найпопулярнішим і добре вивченим препаратом досі залишається 5-фторурацил.

**Неоад'ювантна терапія.** У зв'язку з тим що ад'ювантне лікування може бути проведено не всім оперованим хворим, триває пошук ефективних схем неоад'ювантної терапії. Вони ґрунтуються на застосуванні дистанційної передопераційної променевої або хіміопроменевої терапії. Найчастіше вдаються до коротких курсів у режимі великого фракціонування або розщеплених курсів дрібними фракціями, з хіміопрепаратів використовують 5-фторурацил, мітоміцин С, цисплатин, стрептозотин, гемцитабін. Є повідомлення про те, що у 20—64 % випадків РПЗ із сумнівною операбельністю після неоад'ювантної терапії вдається виконати операцію.

Медіана виживаності коливається в межах від 16 до 21 міс. порівняно з ад'ювантною системною хіміопроменевою терапією.

**Віддалені наслідки лікування.** Виживаність залежить від поширеності захворювання і загального стану здоров'я пацієнта в момент встановлення діагнозу. Поширеність захворювання може бути резектабельною, місцево-поширеною або метастатичною. П'ятирічна виживаність пацієнтів після виконання хірургічної резекції при локалізованому неметастатичному раку головки підшлункової залози становить близько 20 %, медіана виживаності — від 17 до 21 міс.

Рецидивування після хірургічного лікування РПЗ настає досить часто: у пацієнтів, які перенесли лише хірургічне лікування, місцеве рецидивування може виникнути більше ніж у 50 % випадків, очерединне метастазування — у 25 %, метастази в печінку — у 50 % випадків. Виживаність вища у хворих, які отримують перед- або післяопераційний курс хіміопроменевої терапії.

Прогностично значущими факторами при РПЗ прийнято вважати: наявність пухлинних елементів по краю резекції підшлункової залози, метастази в регіонарні лімфатичні вузли, інвазію капсули підшлункової залози і великих судин, низьке диференціювання пухлини, розміри пухлини понад 4 см, інтраопераційну крововтрату більше ніж 2 л, гемотрансфузію еритроцитарної маси в об'ємі 4 дози і більше. За даними японських авторів, у разі гістологічно підтвердженої інвазії судин дворічна виживаність скорочується удвічі, а трирічна становить 0.

Після стандартної ГПДР медіана виживаності досягає 14 міс., середня тривалість життя — 17,2 міс., після обхідних анастомозів медіана виживаності — 4 міс., середня тривалість життя — 6,7 міс.

**Профілактика.** Загальноприйнятую схему профілактики РПЗ поки не розроблено. Проте з урахуванням відомих етіологічних факторів профілактика захворювання може бути ефективною і має включати заходи щодо усунення впливу шкідливих екзогенних факторів, які підвищують ризик виникнення РПЗ, диспансеризацію осіб із хронічними захворюваннями підшлункової залози та передраковою патологією.

Важливим моментом профілактики РПЗ залишається боротьба з курінням і зловживанням алкоголем — основними канцерогенними факторами, роль яких у підвищенні ризику захворювання доведено.

Практично доведено, що регулярне раціональне харчування з обмеженням жирних, копчених, солоних і консервованих продуктів і постійним споживанням свіжих овочів і фруктів та вітамінів А, В, С, Е знижує ризик виникнення РПЗ.

Слід враховувати, що засмажене м'ясо містить потенційно канцерогенні гетероциклічні аміни і поліциклічні ароматичні гідрокарбони (доведений чинник ризику розвитку РПЗ) на відміну від м'яса, приготовленого іншим способом. Необхідно обмежувати вживання солі, пересмажених і копчених продуктів, очищених цукрів або продуктів соєвого походження, які також можуть підвищити ризик виникнення цієї патології.

Зниження частоти виникнення РПЗ відзначено в разі включення до раціону харчування фруктів, особливо цитрусових, а також продуктів, багатих на рослинну клітковину.

Обґрунтованим є захист від впливу на організм низки хімічних сполук, які застосовують у промисловості та сільському господарстві: 2-нафтиламін, бензин і похідні бензину, хлоргідрин, ароматичні гідрокарбони й акриламід.

Крім того, доцільно проводити диспансеризацію працівників деяких спеціальностей (працівники гірничорудного, цементного виробництва, садівники, робітники текстильної промисловості), діяльність яких пов'язана з підвищеним ризиком виникнення РПЗ.

Єдиної тактики спостереження та лікування пацієнтів зі спадковою схильністю до РПЗ і потенційно передраковими захворюваннями ще не вироблено — оптимальним нині можна вважати:

- диспансеризацію і своєчасне лікування хворих на хронічний панкреатит;
- диспансеризацію і своєчасне лікування хворих, інфікованих *Helicobacter pylori*;
- диспансеризацію і регулярне щорічне обстеження хворих зі спадковими захворюваннями (синдром Пейтца—Єгерса, множинна меланома, спадковий рак грудної залози, яєчників і товстої кишки).

## 13.4. ПУХЛИНИ ПЕЧІНКИ І ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

### 13.4.1. ПЕРВИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ПЕЧІНКИ І ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВИХ ПРОТОК

Пухлини печінки і внутрішньопечінкових проток, як і пухлини жовчного міхура, позапечінкових жовчних проток, пухлини підшлункової залози, дванадцятипалої кишки і великого соска дванадцятипалої кишки (фатерового соска) у зв'язку з їх локалізацією класифікують як пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони. Перераховані органи створюють органокомплекс, усі компоненти якого тісно пов'язані між собою функціонально, анатомічно й ембріогенетично. Лікування при злоякісних пухлинах, що локалізуються в цих ділянках, належить до найскладніших розділів клінічної онкології. У зв'язку зі складністю патологоанатомічних і нейрогуморальних зв'язків між органами гепатопанкреатодуоденальної зони хірургічні втручання при цій патології є найскладнішими в абдомінальній хірургії.

У структурі злоякісних пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони рак печінки становить 40—42 %, підшлункової залози — 25—27 %, жовчного міхура — 5—10 %, фатерового соска — 7—9 %, рак позапечінкових жовчних проток — 5—7 %, рак дванадцятипалої кишки — 1—2 %.

### Печінково-клітинний (гепатоцелюлярний) рак

Печінково-клітинний рак є найчастішою патологією і становить 90 % випадків усіх первинних злоякісних пухлин печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток. Зважаючи на багаторазове переважання гепатоцелюлярного раку над холангіоцелюлярним (рак внутрішньопечінкових жовчних проток) та іншими формами первинного раку печінки, поняття «первинний рак печінки» (ПРП) за даними епідеміології пухлин ототожнюється з поняттям «печінково-клітинний рак». ПРП займає 8-е місце серед найпоширеніших пухлин у світі, на 6-му — серед пухлин у чоловіків і на 11-му — у жінок.

**Епідеміологія.** У різних географічних зонах захворюваність ПРП значно різна. Країни світу за захворюваністю на ПРП поділяють на 3 групи.

Перша група — країни з високим показником захворюваності, що становить понад 20 осіб на 100 тис. населення. Це Мозамбик, Зимбабве, ПАР, Малі, Гамбія, Китай, Гонконг, Сингапур, Японія. Особливо часто реєструють ПРП у Західній, Екваторіальній і Південній Африці, Південно-Східній Азії, де щороку налічується до 500 випадків на 100 тис. населення.

Друга група — країни із середнім показником захворюваності — від 6 до 19 на 100 тис. Це Аргентина, Бразилія, інші країни Центральної і Південної Америки, країни Північної Африки, Азійсько-Тихоокеанського регіону, за винятком Китаю, Гонконгу, Сингапуру.

Третя група — країни з низьким показником захворюваності, що не перевищує 5 на 100 тис. Це країни Західної Європи, Росія, Індія, США, Канада, Австрія. Але й там захворюваність нерівномірна: вища у Швейцарії і країнах Південної Європи, а у Великій Британії, Ірландії, Нідерландах, Норвегії серед чоловіків не перевищує 2 на 100 тис. Показник захворюваності в США, Канаді і країнах Європи серед мігрантів з Китаю, В'єтнаму, Японії і країн Африки значно вищий.

У США щороку реєструється 17 тис. випадків злоякісних пухлин печінки. У Європі захворюваність на рак печінки не перевищує 10 випадків на 100 тис. населення. Захворюваність на ПРП серед чоловіків — 6, серед жінок — 4,1 на 100 тис. населення. В Україні у 2009 р. показник захворюваності на ПРП становив 5 на 100 тис. населення, було виявлено 1332 хворих.

У світі щороку помирає понад 1 млн осіб від раку печінки. У структурі смертності населення від злоякісних пухлин у чоловіків частка ПРП становить 2,9 % (9-е місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень), у жінок — 2,7 % (10-е місце). Середній вік померлих унаслідок ПРП майже збігається із середнім віком хворих на ПРП — 64,2 року у чоловіків і 68,6 у жінок.

Приблизно однакова щорічна кількість хворих з виявленим ПРП і померлих унаслідок ПРП свідчить, по-перше, про пізню діагностику ПРП, а по-друге, — про незадовільні наслідки лікування.

**Етіопатогенез.** У США і Західній Європі печінково-клітинний рак трапляється значно рідше і, за даними аутопсій, становить від 1 до 2 % усіх злоякісних новоутворень. Чоловіки хворіють у 4 рази частіше, причому пухлина зазвичай розвивається на тлі цирозу печінки.

Основна причина високого показника захворюваності на печінково-клітинний рак в Азії і Африці — значна поширеність там хронічного гепатиту В і С, а також цирозу печінки, — одного з основних чинників ризику розвитку печінко-



во-клітинного раку. У 60—90 % випадків пухлина розвивається на тлі великовузлового цирозу печінки; загальний ризик її виникнення для хворих на цироз печінки становить 3 % на рік. Етіологічну роль вірусу гепатиту В доведено досить переконливо. Результати епідеміологічних досліджень показали, що в деяких азійських країнах показник захворюваності на печінково-клітинний рак серед інфікованих вірусом гепатиту В в 100 разів вищий, ніж серед неінфікованих.

Після відкриття вірусу гепатиту С зібрано багато фактів, що свідчать про його роль у розвитку печінково-клітинного раку. Переважання хворих на гепатит С над хворими на гепатит В спостерігається в Європі і Японії. У деяких хворих виявляють обидва віруси, але перебіг печінково-клітинного раку при різних вірусах певних особливостей не має.

Єдина відмінність між хворими на печінково-клітинний рак, що виникає на тлі гепатиту В і С, — у якому віці почалося захворювання. Так, в Азії зараження вірусом гепатиту В відбувається в перинатальний період, тоді як гепатитом С заражаються переважно дорослі під час переливання крові. Відповідно, і печінково-клітинний рак у хворих на гепатит В розвивається в середньому на 10—20 років раніше, ніж у хворих на гепатит С.

В Африці і Південному Китаї серйозною загрозою для здоров'я населення є афлатоксин В<sub>1</sub>, що продукується грибами, спричинює специфічну мутацію в кодоні 249 гена — супресора пухлинного росту p53. Своєю чергою втрата, інактивація і мутація гена p53 — найчастіші зміни геному з тих, які виявляють у клітинах злоякісних пухлин людини.

#### Основні чинники ризику розвитку печінково-клітинного раку.

- Гепатит В. При ПРП часто відзначають високий титр HbsAg і HbsAg. HbsAg виявляють у 50—60 % хворих на печінково-клітинний рак, а серед населення в цілому — у 5—10 %. Зазвичай рак розвивається після 30—40 років перебігу хронічного гепатиту В.

- Гепатит С — чинник ризику розвитку ПРП. При цирозі печінки на тлі гепатиту С ризик вищий, ніж при гепатиті В і цирозі печінки іншої етіології. Гепатит С підвищує ризик розвитку ПРП незалежно від наявності гепатиту В, алкоголізму, віку і статі.

- Цироз печінки будь-якої етіології. Печінково-клітинний рак часто виникає на тлі цирозу печінки. За даними аутопсій, 60—90 % носіїв HbsAg хворі на цироз печінки. У 20—40 % хворих на цироз печінки діагностують рак.

- Спадкові метаболічні захворювання печінки: пізня шкірна порфірія, гостра переміжна порфірія, змішана порфірія, глікогеноз I типу, глікогеноз III типу, гіперцитрулінемія, фруктоземія, тирозинемія, недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину, ідіопатичний гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона — Коновалова), прогресивний внутрішньопечінковий холестаза (хвороба Байлера), артеріопечінкова дисплазія.

- Венозне повнокрів'я печінки при синдромі Бадда—Кіарі.

- Харчові мікотоксини (афлатоксини). Афлатоксини виділяють гриби *Aspergillus flavus* і *Aspergillus parasiticus*, які часто паразитують на горіхах, зернах, маніюці. Афлатоксин В<sub>1</sub> спричинює ПРП в експерименті на тваринах, у людей ризик розвитку раку залежить від кількості афлатоксину В<sub>1</sub> в їжі. Наприклад, у Мозамбіку його споживають у 4 рази більше, ніж у Кенії, при цьому показник захворюваності на ПРП у 8 разів вищий.

- Екзогенні (пероральні) стероїдні гормони (наприклад, доведено зв'язок гепатоцелюлярного раку із застосуванням статевих стероїдних гормонів у регіонах, неендемичних щодо вірусного гепатиту В). Ризик розвитку аденоми печінки і печінково-клітинного раку вищий у жінок, що вживали пероральні контрацептиви упродовж 8 років і довше.

- Мутації гена p53 виявлено у 50 % випадків ПРП. Ці мутації частіше реєструють у тих країнах, де в їжу потрапляє афлатоксин В і які характеризуються високим показником захворюваності на гепатит В. Переважання кількості чоловіків серед хворих на печінково-клітинний рак наводить на думку про роль гормонів у його патогенезі. Захворювання може виникнути у разі тривалого лікування анаболічними стероїдами, під дією торію діоксиду і вінілхлориду, а також, очевидно, у разі вживання пероральних контрацептивів, що містять естрогени.

- Куріння, алкоголь. Надмірне споживання алкоголю — важливий чинник ризику розвитку ПРП. Доведено, що вплив уживання алкоголю на ризик розвитку гепатоцелюлярного раку найбільше виражений в осіб, інфікованих HBV. Куріння також підвищує ризик розвитку раку печінки. Робоча група МАВР (2002) довела причинний зв'язок між курінням і ризиком розвитку раку печінки.

- Хімічні агенти різних груп: торотраст, вінілхлорид, алкалоїди піролізидину, дубильна кислота, ароматичні азотосполуки, сафрол, ароматичні аміносполуки, нітрозаміни, азатіоприн тощо.

- Ендогенні метаболіти тирозину (параоксифенілмолочна кислота, параоксифенілпіровиноградна кислота).

- Спадковий анамнез, обтяжений ПРП.

Гепатоканцерогенна дія деяких вищеназваних речовин підтверджена тільки експериментально.

Будь-яка хронічна дія, що спричинює пошкодження і регенерацію гепатоцитів, змінює їхній геном. Хронічні захворювання печінки незалежно від їхньої природи є чинниками ризику розвитку печінково-клітинного раку.

Гепатоцелюлярний рак становить 90 % усіх первинних пухлин печінки.

**Молекулярно-генетичні і біологічні особливості ПРП.** Останнім часом встановлено, що ключову роль у розвитку новоутворень відіграє експресія онкогенів і генів-супресорів.

Протоонкоген K-ras кодує білок з молекулярною масою 21 kD, який допомагає передавати сигнали з рецепторів тирозинкінази, що відіграє роль у функції росту клітин. У звичайному стані білок RAS проходить циклічні зміни між неактивним станом, коли він зв'язує гуанозиндифосфат (ГДФ), і активним станом, коли він зв'язує гуанозинтрифосфат (ГТФ). Інактивація білка ras здійснюється шляхом гідролізу ГТФ у ГДФ під дією ГТФ-ази. Специфічні мутації цього гена зумовлюють блокування ГТФ-ази, що переводить білок ras в активний стан. Ця подія спричинює некерований ріст клітин, оскільки блокується активність ГТФ-ази. Мутації, що активують білок k-ras, виявлено майже в 100 % вивчених випадків холангіокарцином.

Протоонкоген c-erbB-2 кодує білок, що належить до родини рецепторів епідермального чинника росту. Рецептори c-erbB-2 володіють активністю тирозинкінази і функціонують навіть за відсутності ліганда — чинника росту, що призводить до некерованої клітинної проліферації. У 55 % випадків внутрішньопечінкових холангіокарцином виявляється патологічна активність гена c-erbB-2.

Протоонкоген *c-Met* кодує рецептор чинника росту гепатоцитів. Останній є тирозинкіназним рецептором, і в разі поєднання з ним чинника росту гепатоцитів посилюється клітинна проліферація. Активність *c-Met* може підвищуватися при хромосомних перебудовах і генній ампліфікації. При холангіоцелюлярній карциномі експресія *c-Met* протоонкогена перебуває в протилежній пропорційній залежності від розмірів пухлини, периневральної інвазії, наявності метастазів у лімфатичних вузлах.

Протоонкогени *c-myc* і *c-fos* кодують чинники ядерної транскрипції. Активність цих протоонкогенів пов'язана з порушенням регуляції їх експресії та призводить до некерованого росту клітин. У 94 % випадків холангіокарциноми є мутації гена *c-myc*, але немає експресії гена *c-fos*.

Зміни гена — супресора пухлинного росту *p53* відзначено у 30–60 % хворих на гепатоцелюлярний рак. У гена *p53* ідентифіковано понад 100 мутацій. Ген — супресор *p53* локалізований у хромосомі 17p і кодує ДНК-зв'язувальний чинник транскрипції. Ген пригнічує клітинну реплікацію, індукуює апоптоз. Передбачається, що білок, який піддається експресії мутантним геном *p53*, зв'язується з білком *x*-гена вірусу гепатиту В. Це своєю чергою, призводить до транслокації генів — супресорів пухлини на хромосомі гепатоцитів. *X*-антиген вірусного гепатиту В розцінюють як трасактиватор, що збільшує швидкість транскрипції онкогенів. Вважається, що афлотоксин В, необхідний для мутацій у 249-му кодоні гена *p53*. Приблизно у 70 % випадків холангіокарциноми з'являється дефект експресії білка *p53* або за рахунок мутації гена *p53*, або у зв'язку з надмірною експресією продукту протоонкогена *mdm-2*. Протоонкоген *mdm-2* кодує протеїн з молекулярною масою 90 kD, який зв'язується з фактором *p53* і блокує його функцію. Таким чином, продукт гена — супресора пухлинного росту *p53* може інактивуватися або при мутаціях самого гена, або при надмірній експресії онкогена *mdm-2*.

Ген — супресор пухлинного росту *APC* (ген аденоматозно-поліпозного раку) локалізований у хромосомі 5q і кодує протеїн цитоплазми з молекулярною масою 300 kD. Білок *APC* ймовірно бере участь у регуляції транскрипції і модуляції адгезії, зумовленої з  $\beta$ -катеніном. Втрату гетерозиготності для гена — супресора *APC* виявлено приблизно в 16 % хворих на гепатоцелюлярний рак і у 25 % — на внутрішньопечінкову холангіокарциному.

Ген — супресор пухлинного росту *p16* локалізований у хромосомі 9p і кодує протеїн з молекулярною масою 16 kD. Мутації гена виявлено у небагатьох хворих на гепатоцелюлярний рак. Причому в деякого із них цирозу печінки не було. При холангіоцелюлярному раку мутації гена *p16* виявляють у 50 % хворих.

У 80 % хворих на печінково-клітинний рак відзначено посилену експресію трансформувального чинника росту (*TGF- $\alpha$* ). *TGF- $\alpha$*  локалізується в тих самих гепатоцитах, що й *HBs*-антиген, але його немає в пухлинних клітинах.

Білок тимідинфосфорилаза відіграє важливу роль у регуляції ангиогенезу — корелює з прогресуванням захворювання, метастазами, визначає несприятливий прогноз. Білок тромбоспондин-1 (*TSP-1*), навпаки, корелює з менш вираженим ангиогенезом у пухлині.

Підвищене утворення пре-S-білка оболонки вірусу гепатиту В ймовірно є наслідком інтеграції вірусного геному в ДНК гепатоцитів, що своєю чергою індукуює запалення, регенерацію і розвиток пухлини.

**Патологічна анатомія.** Гістологічно виокремлюють такі форми первинного раку печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток: гепатоцелюлярний рак, холангіоцелюлярний рак (рак, утворений з епітелію внутрішньопечінкових жовчних проток), змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак, внутрішньопротокову цистаденокарциному, гепатобласту, недиференційований рак.

**Класифікація.** Виділяють три макроскопічні форми ПРП:

*1. Масивна форма:*

— проста — один великий вузол без метастазів;  
— із сателітами — один великий вузол з одним метастазом або більше (сателітами) навколо.

*2. Вузлова форма* — у печінці виявляють два (або більше) пухлинних вузли, подібні за розмірами. Навколо основних вузлів можуть бути дрібні вузлики, можливе злиття вузлів у конгломерат.

*3. Дифузна форма* — пухлина у вигляді нерівномірної інфільтрації печінки або множинні пухлинні вузли, що складно диференціюються від вузлів регенеративної гіперплазії печінки. Завжди уражені обидві частки печінки. Печінка на розрізі має плямистий вигляд і зовнішньо не відрізняється від циротичної печінки. Без гістологічного дослідження встановити діагноз майже неможливо.

*4. Печінково-клітинна пухлина на ніжці* — надзвичайна рідкісна, описано поодинокі випадки. Частіше діагностується високодиференційована інкапсульована форма гепатоцелюлярного раку у вигляді одного вузла і більше жовтуватого кольору, вкритого тонкою білястою капсулою.

У разі інвазії судин і виникнення пухлинних тромбів у гілках ворітної вени, включаючи тромбоз основного її стовбура, розвивається декомпенсація функцій печінки, стеноз печінкових вен і синдром Бадда—Кіарі.

**Метастазування.** Поширення ПРП відбувається внаслідок безпосереднього проростання пухлиною прилеглих органів шляхом метастазування (мал. 12).

Основний шлях метастазування — гематогенний, частіше — в печінку, легені, діафрагму; рідше — у кістки, надниркові залози, нирки, інші органи.

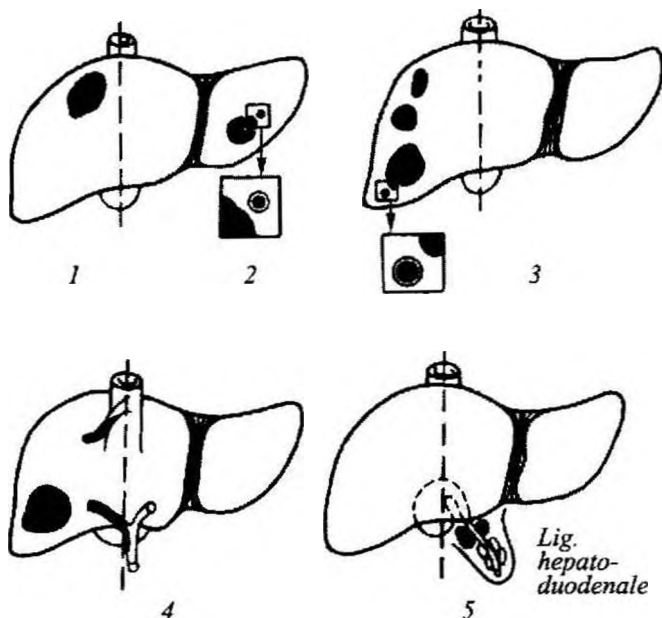
Лімфогенний шлях метастазування — у лімфатичні вузли воріт печінки, гепатодуоденальної зв'язки, панкреатодуоденальні, парааортальні вузли.

Імплантаційний шлях метастазування — по парієнтальній і вісцеральній очеревині.

Внутрішньоорганні метастази спостерігають у 64 % хворих на гепатоцелюлярний рак. При холангіоцелюлярному раку метастазування переважно відбувається в регіонарні лімфатичні вузли.

**Гістологічну класифікацію** пухлин печінки розроблено експертами ВООЗ у 1983 р. Згідно з цією класифікацією виділяють такі гістологічні форми злоякісних пухлин печінки епітеліального генезу:

- 1) гепатоцелюлярний рак (печінково-клітинний рак);
- 2) холангіокарцинома (рак внутрішньопечінкових жовчних проток);
- 3) цистаденокарцинома жовчних проток;
- 4) змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак;
- 5) гепатобластома;
- 6) недиференційований рак.



**Мал. 12.** Схема росту і шляхи лімфогенного метастазування раку печінки:

1 — солітарна пухлина печінки без проростання в судини; 2 — солітарна пухлина печінки з проростанням у судини; 3 — множинні пухлини печінки із проростанням у судини; 4 — пухлина печінки з поширенням на великі судини (печінкову артерію, ворітну вену); 5 — метастази у ворота печінки

### Класифікація раку печінки за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для первинного гепатоцелюлярного раку і холангіокарциноми печінки. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу і розподіл пухлин за гістологічними підвидами.

#### Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами печінки є лімфатичні вузли воріт печінки, печінкові (розташовані вздовж власної печінкової артерії), навколопортальні (вздовж ворітної вени) і вздовж абдомінальної частини нижньої порожнистої вени вище від печінкової вени (за винятком нижніх діафрагмальних вузлів).

|                |                                                                           |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub> | Солітарна пухлина без інвазії судин                                       |
| T <sub>2</sub> | Солітарна пухлина з інвазією судин.<br>Множинні пухлини, менші ніж 5 см   |
| T <sub>3</sub> | Множинні пухлини, більші ніж 5 см.<br>Інвазія великої гілки ворітної вени |

|       |                                                                                        |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| $T_4$ | Інвазія прилеглих органів, окрім жовчного міхура.<br>Перфорація вісцеральної очеревини |
| $N_1$ | Регіонарні лімфатичні вузли                                                            |
| $M_1$ | Наявні віддалені метастази                                                             |

#### Групування за стадіями

|             |            |            |       |
|-------------|------------|------------|-------|
| Стадія I    | $T_1$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія II   | $T_2$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIA | $T_3$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIB | $T_4$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIC | Будь-яка T | $N_1$      | $M_0$ |
| Стадія IV   | Будь-яка T | Будь-яка N | $M_1$ |

**Клінічна картина.** Клінічні прояви ПРП різноманітні і неспецифічні. Симптоматика залежить від вираженості захворювання печінки, на тлі якого розвинувся ПРП, поширеності пухлини, наявності ускладнень. Розпізнати пухлину на ранній стадії вдається не завжди, оскільки вона часто виникає на тлі цирозу печінки і симптоми пухлини сприймаються як ознаки прогресування цирозу. Найчастіше спостерігаються загальні симптоми: наростаюча слабкість, погіршення апетиту, у 40 % хворих біль, схуднення, зміна смакових відчуттів, під час пальпації в ділянці печінки визначається об'ємне утворення. Іноді над печінкою вислуховується шум тертя очеревини і судинний шум. У 40 % хворих виявляють геморагічний асцит. Пізніше приєднуються нудота, блювання, субфебрильна або помірно висока температура тіла. Відчуття тяжкості в ділянці печінки наростає і набуває характеру постійного тупого болю. У 50 % хворих наростають гепатомегалія, обтурація печінкових проток. Спленомегалія зумовлена або цирозом печінки і розвитком печінкової портальної гіпертензії, або порушенням портального кровообігу, стисненням пухлиною гілок ворітної вени. Жовтяниця при ПРП завжди холестатичного характеру і/або є свідченням прогресування цирозу або зумовлена пухлинним стенозом великих жовчних проток у частках печінки.

Частими симптомами є підвищення температури та зменшення маси тіла. У 13—38 % хворих на ПРП спостерігають гарячку різного характеру: від тривалої і постійної на рівні незначних коливань у діапазоні субфебрильних цифр до переміжної з добовими коливаннями в декілька градусів і вище (*febris remittens*). Причину її до кінця не з'ясовано, зазвичай вона резистентна до антибіотиків.

У більшості хворих прогресування захворювання супроводжується анемією, анорексією і астенизацією. Асцит з'являється у 19—40 % хворих і свідчить про порушення портального кровообігу (стиснення, тромбоз ворітної вени), синусоїдального лімфо- і кровообігу в печінці в разі прогресування цирозу, пухлинну дисемінацію в очеревину. Пригнічення білково-синтетичної функції печінки посилює набряково-асцитичний синдром.

У невеликої кількості хворих розвиваються паранеопластичні синдроми: гіпоглікемія (частіше в термінальній стадії), свербіж шкіри без жовтяниці, гінеко-

мастія, гіперпаратиреоз, гіперкортицизм, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія, еритроцитоз, гіперкальціємія і остеопороз.

При цирозі печінки розвивається дифузна форма ПРП. При цьому пухлина не пальпується, печінка не збільшена. Тяжкість стану різко посилюється через шлунково-стравохідні кровотечі, що повторюються, асцит не піддається медикаментозній терапії.

Часом перебіг ПРП ускладнюється після певного безсимптомного періоду тромбозом ворітної вени і її гілок, печінкових артерій, печінкових вен і нижньої порожнистої вени (синдром Бадда — Кіарі) з розвитком гострої печінкової недостатності, розпадом пухлини з розривом печінки і внутрішньоочеревиною кровотечею, формуванням артеріо-портальних шунтів, розвитком механічної жовтяниці, жовчних нориць, гемоблією, формуванням внутрішньопечінкових абсцесів.

Безсимптомний або прихований перебіг ПРП спостерігається у разі невеликих розмірів пухлини (до 3 см), яку виявляють зазвичай випадково під час лапаротомії або аутопсії.

Тривалість життя після початку клінічних проявів захворювання без лікування становить у середньому 5—6 міс.

**Діагностика.** Скринінг ПРП недосконалий, ґрунтується на визначенні у сироватці крові обстежуваних осіб груп ризику один раз на 4—6 міс. рівня АФП, а в разі його підвищення — УЗД печінки.

У більшості хворих на ПРП з розміром пухлини понад 3 см концентрація маркера АФП в сироватці крові вища ніж 20 нг/мл (20 мкг/л). Концентрація маркера прямо пропорційна масі пухлини. Маркер має діагностичне значення при гепатоцелюлярному, гепатохолангіоцелюлярному раку і гепатобластомі. Холангіокарцинома, цистаденокарцинома, недиференційований рак печінки не мають підвищення концентрації АФП у сироватці крові.

Визначення рівня РЕА і СА 19—9 мають велике значення в діагностиці і моніторингу хворих на холангіоцелюлярний рак, а також у виявленні хворих на метастатичний рак печінки.

**Ультрасонографія з прицільною аспіраційною тонкогачковою біопсією.** За допомогою цього методу можна визначити пухлини печінки діаметром 1,5—2 см і встановити правильний діагноз у 87,5 % випадків. Метод високоінформативний у визначенні ураженої частки і сегментів печінки, дає змогу зробити висновок про інвазію пухлини в прилеглі до печінки органи. Легко виявляються збільшені лімфатичні вузли в гепатодуоденальній зв'язці, панкреатодуоденальній зоні, асцит. Метод інформативний щодо виявлення змін внутрішньопечінкових трубчастих структур. На сучасному етапі найбільш інформативним методом діагностики пухлин печінки є ехоконтрастне дослідження з волюметричною реконструкцією і оцінюванням зображення у відстроченій фазі.

**Рентгенівська КТ (РКТ).** Інформативним методом у діагностиці пухлин печінки є РКТ. Дослідження слід проводити з контрастуванням і без нього (нативна РКТ). Для отримання необхідного градієнта концентрації рентгеноконтрастного препарату здійснюється його швидке введення за допомогою автоматичного шприца. Контрастна речовина при цьому переміщується по судинному руслу, довго не змішуючися з кров'ю (*болюсне контрастування*). *Стандартна РКТ* точно вказує локалізацію уражених сегментів печінки. Під час виконання *РКТ зі спі-*

ральним скануванням візуалізуються гіперваскулярні пухлини печінки, до яких належать гепатоцелюлярна карцинома, гепатобластома, ангіосаркома й інші первинні злоякісні пухлини печінки. Візуалізуються і судини печінки. Під час нативної РКТ можна визначити пухлини печінки розміром не менше ніж 1 см у діаметрі. Під час спіральної КТ з болюсним контрастуванням у печінці можна виявляти 50 % пухлин розміром до 1 см. Спіральну динамічну РКТ з контрастуванням використовують, якщо складно виявити тромбоз ворітної вени та її гілок, печінкових вен при ПРП за допомогою УЗД. При цьому можна отримати тривимірне зображення і оцінити взаємозв'язок судин із пухлиною печінки.

**Ангіографію печінки** виконують після введення контрастної речовини в печінкову артерію для виявлення патогномонічних для пухлини печінки ангіографічних симптомів — «ампутації судини», патологічного судинного «клубка», екстравазальних «озер». Рентгеноендоваскулярне дослідження дає змогу визначити характер пухлини і межі резекції печінки. У разі виявлення ознак нерезектабельності може бути залишений катетер у правому стовбурі або печінковій артерії для проведення регіонарного медикаментозного лікування.

**МРТ** у діагностиці первинних злоякісних пухлин печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток включає:

- динамічну МРТ із внутрішньовенним контрастуванням;
- безконтрастну магнітно-резонансну ангіографію;
- тривимірні зображення.

МРТ має переваги над КТ у визначенні внутрішньої структури пухлини і встановленні взаємовідношення з магістральними судинами і структурами. МРТ інформативна у дослідженні внутрішньопечінкового поширення пухлини, поширення пухлини на ворота печінки, для диференціальної діагностики раку і добре васкуляризованих доброякісних утворень печінки (вузлова гіперплазія, аденома, гемангіома).

**ПЕТ.** Діагностичні можливості методу в гепатології активно вивчаються. Вважають, що ПЕТ — високоінформативний метод диференціальної діагностики утворень печінки пухлинної і непухлинної природи, визначення поширеності злоякісних пухлин.

**Біопсію пухлини з візуалізацією** здійснюють під контролем УЗД, РКТ, лапароскопії, що дає змогу виявити хворих із локалізованою пухлиною, яким можна здійснити резекцію печінки. Може виконуватися неодноразово, у тому числі в амбулаторних умовах. Ускладненнями майже не супроводжується. Використовуються голки завдовжки 10—15 см із зовнішнім діаметром 0,7—1,2 мм (калібр 22—18 G). Значення пункції зростає у разі нерезектабельності процесу. Проводити її треба обережно, оскільки пухлина зазвичай добре васкуляризована. Під час цитологічного дослідження асцитичної рідини найчастіше пухлинні клітини виявити не вдається.

Виконання базового діагностичного комплексу, що включає методи неінвазивної візуалізації, дослідження крові на маркери, пункцію, цитобіопсію, майже завжди дає змогу з вірогідністю робити висновок про морфологічну структуру пухлини, її розміри, сегментарну локалізацію, наявність асциту, поширеність на ворота печінки, пухлинні тромби в гілках ворітної вени або печінкових венах, ураження лімфатичних вузлів воріт печінки і гепатодуоденальної зв'язки, поширення пухлини на прилеглі до печінки органи, віддалені метастази.



**Диференціальну діагностику** проводять із доброкисними пухлинами печінки; паразитарними захворюваннями; цирозом і гепатитом; кістами і абсцесами печінки; метастатичними пухлинами.

**Лікування і прогноз.** Для печінково-клітинного раку характерний швидкопрогресуючий перебіг. Без лікування більшість хворих помирають через 3—6 міс. після встановлення діагнозу. У разі своєчасного виявлення пухлини (шляхом регулярного визначення рівня  $\alpha$ -фетопротейну і УЗД) життя можна подовжити до 1—2 років, а деяким хворим виконати резекцію печінки. Єдиний шанс на лікування дає *резекція печінки*, проте через цироз печінки, ураження обох часток і наявність віддалених метастазів (у головний мозок, кістки, надниркові залози) вона можлива лише в небагатьох хворих.

Для вибору лікувальної тактики необхідно враховувати:

- 1) характер пухлини:
  - первинна;
  - вторинна (метастатична);
- 2) поширеність пухлини:
  - розташування без зв'язку з магістральними судинами;
  - розміщення в глибині печінки, зв'язок з магістральними судинами, наявність менше двох неуражених сегментів печінки;
  - тотальне ураження печінки;
- 3) ускладнення:
  - розрив пухлини з внутрішньочеревною кровотечею і/або з витіканням жовчі;
  - обтурація ворітної і/або нижньої порожнистої вени;
  - обтураційна жовтяниця.

Оцінювання операбельності пухлини печінки має першочергове значення. Ознаки неоперабельності можуть бути виявлені за допомогою КТ, МРТ і ангіографії під час лапаротомії чи лапароскопії. До них належать ураження обох часток або чотирьох сегментів печінки, тромбоз ворітної вени, інвазія або пухлинний тромб нижньої порожнистої вени, а також метастази, у тому числі в регіонарні лімфатичні вузли.

Якщо пухлина обмежена печінкою, основне прогностичне значення мають кількість пухлинних вузлів і інвазія великих судин. Виживаність при операбельному печінково-клітинному раку залежить від таких чинників:

- 1) кількість, розміри і локалізація вузлів:
  - при одиничній пухлині 5-річна виживаність становить 45 %;
  - при множинних — 15—25 %;
  - при пухлині розміром 2—5 см 5-річна виживаність становить 40—45 %, при більших — 10 %;
  - прогноз сприятливіший у хворих без цирозу печінки і в разі локалізації пухлини в лівій частці або нижніх сегментах (V і VI) правої частки;
- 2) ураження вен. Усі хворі з пухлинними тромбами ворітної або печінкових вен помирають упродовж трьох років, без ураження великих судин 5-річна виживаність становить 30 %;

3) обсяг і вид операції. У разі радикальної резекції печінки 5-річна виживаність становить 55 % порівняно з 5 % при залишковій пухлині. Після гемігепатектомії 5-річна виживаність сягає 85 %, після сегментектомії — 50 %, після крайової резекції печінки виникає 90 % рецидивів;

4) функціональні резерви печінки також впливають на виживаність. Їх оцінюють кількісним методом дослідження функції печінки.

**Класифікація методів і видів лікування хворих із пухлинами печінки**

**I. Хірургічне лікування:**

- 1) резекція печінки;
- 2) гепатектомія з ортотопічною ало(ауто)трансплантацією печінки.

**II. Локальне аблятивне і циторедуктивне лікування:**

- 1) радіочастотна термодеструкція пухлини;
- 2) кріодеструкція пухлини;
- 3) мікрохвильова локальна деструкція пухлини;
- 4) ультразвукова локальна деструкція пухлини;
- 5) лазерна локальна деструкція пухлини;
- 6) деструкція пухлини печінки шляхом введення в пухлину етанолу, октової кислоти, цитостатиків, радіоактивних ізотопів;
- 7) інші види локального циторедуктивного лікування;
- 8) поєднане локальне циторедуктивне лікування.

**III. Внутрішньосудинне черезкатетерне (рентгеноендоваскулярне) лікування:**

- 1) емболізація печінкової артерії (ЕПА);
- 2) хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА);
- 3) масляна хіміоемболізація печінкової артерії (МХЕПА);
- 4) артеріо-портальна хіміоемболізація;
- 5) хіміоінфузія в печінкову артерію;
- 6) хіміотерапія у ворітну вену;
- 7) регіонарна радіотерапія;
- 8) поєднане внутрішньосудинне черезкатетерне лікування.

**IV. Системне лікування лікарськими засобами:**

- 1) цитостатична хіміотерапія;
- 2) імунотерапія;
- 3) гормональне лікування;
- 4) біотерапія (генна терапія, протипухлинна вакцинотерапія);
- 5) поєднане лікування.

**V. Комбіноване лікування:**

- 1) резекція печінки з внутрішньосудинним черезкатетерним лікуванням;
- 2) резекція печінки з локальним аблятивним і циторедуктивним лікуванням;
- 3) резекція печінки із системним лікуванням лікарськими засобами;
- 4) резекція печінки із внутрішньосудинним черезкатетерним і системним протипухлинним лікуванням;
- 5) локальне циторедуктивне лікування з внутрішньосудинним черезкатетерним лікуванням;
- 6) локальне циторедуктивне лікування з черезкатетерним і системним протипухлинним лікуванням;
- 7) інші види комбінованого лікування.

**Обсяг операції:**

- анатомічна резекція печінки з видаленням пухлини при первинній карциномі;
- атипова резекція печінки з видаленням пухлини при вторинній карциномі;

- деартеріалізація печінки;
- встановлення катетера для інтраартеріальної інфузії цитостатиків і подальшої емболізації печінкової артерії, реканалізація і катетеризація пупкової вени для інтрапортальної хіміотерапії;
- кріодеструкція;
- алкоголізація пухлини;
- циторедуктивне (санітарне) видалення пухлини — при розпаді;
- трансплантація печінки (при ураженні двох часток або воріт печінки).

Застосування трансплантації печінки як методу лікування обмежене у зв'язку з високою частотою рецидивів пухлини.

У США виконується 3—4 тис. трансплантацій печінки за рік, із них тільки близько 100 (2,5—3,3 %) операцій — з приводу злоякісних пухлин печінки.

*Системне лікування хворих на ПРП лікарськими засобами.* При гепатоцелюлярному і холангіоцелюлярному раку застосовують доксорубіцин, мітоміцин, етопозид, блеомицин, вінкристин, цисплатин, фторурацил у моно- або комбінованому режимі.

### 13.4.2. ВТОРИННІ ПУХЛИНИ ПЕЧІНКИ

Понад 90 % усіх злоякісних новоутворень печінки становлять вторинні або метастатичні, злоякісні пухлини. За локалізацією метастатичний рак печінки посідає 1-е місце серед злоякісних пухлин усіх органів, 2-е місце після цирозу печінки в структурі смертності від захворювань печінки. Вважається, що загальна кількість хворих із метастазами в печінку становить приблизно одну третину всіх хворих зі злоякісними пухлинами. На аутопсії метастази в печінці виявляють у 30—50 % померлих від злоякісних пухлин. Метастатичні пухлини печінки трапляються дуже часто, у США — у 20 разів частіше від первинних.

**Клініко-патологічні особливості вторинних пухлин печінки.** За частотою ураження метастазами печінка займає 2-е місце після лімфатичних вузлів. Це пояснюється її великими розмірами, високим печінковим кровоотоком, подвійним кровопостачанням (через печінкову артерію і ворітну вену) і наявністю клітин Купфера (фагоцитів). Окрім цього, до осідання в печінці пухлинних клітин призводять низка місцевих гуморальних чинників і властивості мембран ендотеліальних клітин. У печінку метастазують злоякісні пухлини усіх видів, за винятком первинних пухлин мозку.

Найчастішою локалізацією первинної пухлини при метастазах у печінку є товста кишка, легені, шлунок, підшлункова залоза, грудна залоза. Рідшими локалізаціями первинної пухлини, що метастазує в печінку, є жовчовивідні шляхи, яєчник, передміхурова залоза, нирки. Метастази раку підшлункової залози в печінці трапляються в 50 % випадків, колоректального раку — від 20 до 50 %, раку шлунка — у 35 %, раку грудної залози — у 30 %, раку стравоходу — у 25 % випадків. Зазвичай метастазування відбувається по печінковій артерії, ворітній вені.

**Гістологічна будова метастазів у печінці.** Метастази у печінці найчастіше нагадують за гістологічною будовою первинні пухлини. Часом відрізняються від первинних пухлин ступенем диференціювання. Труднощі виникають під час визначення утворень у печінці метастатичного характеру при первинних пухлинах, що мають складний гістогенез (наприклад, холангіоцелюлярний рак печінки і метастази у печінку, аденокарцинома товстої кишки). На сьогодні уточнити органу

належність метастазів можна за допомогою імуногістохімічних досліджень з використанням моноклональних антитіл за цитокератинами 7 і 20. Пухлинним клітинам холангіокарциноми властива експресія цитокератину 7 і цитокератину 20 у 96 і 70 % випадків відповідно, чого не спостерігають при метастазах колоректального раку. Метастатичні пухлини в печінці рідко виявляють у хворих на цироз печінки. Це можна пояснити поганими умовами для фіксації і розмноження пухлинних клітин у циротично зміненому органі.

Обґрунтованим є поділ усіх хворих із метастазами в печінці на 2 групи незалежно від джерел метастазування (О.О. Шалімов, 1993):

- 1-а група — хворі солітарними й поодинокими метастазами в печінці (2 або 3);
- 2-а — хворі із множинними метастазами в печінці (більше трьох).

У пацієнтів 1-ї групи симптоми захворювання дещо нагадують прояви масивної форми ПРП. У невеликої кількості пацієнтів пальпується пухлина печінки і є скарги на тупий тиснучий біль у правому підребер'ї за рахунок значних розмірів пухлини.

У пацієнтів 2-ї групи локальні і загальні симптоми вираженіші. Клінічна картина характеризується наростаючою печінковою недостатністю і ускладненнями у вигляді механічної жовтяниці, некрозу пухлинних вузлів і розриву їх. Набряк нижніх кінцівок і розширення вен передньої черевної стінки свідчать про стиснення нижньої порожнистої вени.

**Діагностика.** Метастатичний рак печінки характеризується швидким прогресуванням і відсутністю специфічної клініко-лабораторної симптоматики. Найчастіше доклінічна діагностика метастазів у печінці забезпечує задовільні наслідки лікування. Лабораторний і інструментальний моніторинг хворих, що раніше отримували лікування з приводу злоякісних новоутворень, дає можливість відносно рано виявляти метастази в печінці і проводити відповідне лікування. Для підтвердження наявних метастазів використовують визначення онкомаркерів у динаміці.

До основних імунологічних онкомаркерів належать: СА 19—9 — у хворих із метастазами раку підшлункової залози, раку жовчних і позапечінкових жовчних проток, великого дуоденального сосочка і жовчного міхура;  $\alpha$ -фетопротейн — при метастазах печінково-клітинного раку, герміногенних пухлинах яєчка і яєчника, гепатобластомі; СА 125 — у більшості хворих метастазами серозної карциноми яєчників; РЕА — у хворих із метастазами раку органів травлення і дихання, раку грудної залози; SCC (антиген плоскоклітинних пухлин) — у хворих із метастазами плоскоклітинного раку шийки матки, плоскоклітинного раку носоглотки й вуха, плоскоклітинної карциноми легень; СА 15—3 — у хворих із метастазами раку грудної залози; NSE (нейроспецифічна ендолаза) — у хворих із метастазами раку легень, пухлин нейроектодермального і нейроендокринного походження, при нейробластомі; ПСА — у хворих метастазами раку передміхурової залози; ХГЛ — у хворих із метастазами герміногенних пухлин статевих залоз, при гепатобластомі, у хворих на рак легень, у хворих із метастазами раку травного тракту, раку органів сечової і статеві системи.

Для своєчасної діагностики використовують інструментальні методи:

- УЗКТ;
- РКТ і/або МРТ;
- ангіографію;
- біопсію пухлини для її верифікації.

**УЗКТ** дає змогу диференціювати від навколишніх тканин печінки вогнища розміром від 2 до 3 мм. Ехогенність вторинних пухлин печінки дуже поліморфна і залежить від багатьох чинників, зокрема від розмірів вогнищ. У великих вогнищах нерідко виявляються гіпоехогенні ділянки, що свідчать про розпад пухлинних вузлів.

Інтраопераційна УЗКТ дає змогу виявити додаткові метастази, визначити у паренхімі печінки відповідні гілки ворітної вени і печінкових вен для їх транспаренхіматозного оброблення, забезпечити інтраопераційне застосування методів локальної аблятивної і циторедуктивної дії на метастази в товщі паренхіми печінки.

**Біопсія** показана в усіх випадках, коли природа вогнищ у печінці викликає сумніви: при множинному білобарному ураженні печінки метастазами, що унеможлиблює резекцію печінки; при поодиноких метастазах у печінці у хворих — кандидатів на проведення локальної циторедуктивної або іншої протипухлинної терапії.

**Ангіографія** навіть при малих розмірах пухлини (менше 1 см) надзвичайно інформативна: дає змогу встановити пухлинну природу вогнищ, вказати точну локалізацію і взаємозв'язок пухлини з глісоновими і кавальними воротами органа, отримати вичерпні уявлення про судинну анатомію печінки.

**Рентгенівська комп'ютерна томографія.** При нативній РКТ не можна виявити метастази розміром до 1 см, а також більші вогнища, що мають щільність печінкової тканини. Диференціально-діагностичним симптомом, що відрізняє метастази від доброякісних утворень печінки, є нечіткість контурів метастазів. Внутрішньовенне посилення дає змогу поліпшити візуалізацію метастазів, що добре постачаються кров'ю (при печінково-клітинному раку, раку нирки, меланомі, хоріонепітеліомі).

Спіральна і спіральна динамічна РКТ з болюсним контрастуванням найбільш ефективні при метастазах у печінку пухлин, що добре кровопостачаються, за рахунок їх гіперденсивності в артеріальній фазі контрастування.

Замість РКТ може бути виконана МРТ. Для метастазів раку колоректальної локалізації характерна низька інтенсивність сигналу, що є відмінністю його метастазів від доброякісних новоутворень печінки. МРТ — якісний метод неінвазивної візуалізації печінкових вен і нижньої порожнистої вени.

Діагностичний комплекс УЗД + за потреби РКТ або МРТ + результати імунохімічних аналізів сироватки крові на онкомаркери + пункційна біопсія достатній, щоб отримати точні уявлення про морфологічну структуру, кількість і локалізацію метастазів у печінці.

**Клінічна картина і лікування.** У більшості хворих перебіг метастатичного ураження печінки безсимптомний. Іноді ураження печінки характеризується неспецифічними симптомами — загальною слабкістю, схудненням, гарячкою, пітливістю, погіршенням апетиту. Біль у животі, гепатомегалія і асцит спостерігаються дуже рідко. У разі обширного метастатичного ураження печінки симптоматика зазвичай різноманітніша. Можливі гепатомегалія, локальні ущільнення печінки, її болючість, іноді шум тертя над болючою ділянкою.

Усі методи лікування метастатичних пухлин печінки малоефективні, і лікування зазвичай носить паліативний характер. Лише зрідка великі поодинокі метастази вдається видалити хірургічним шляхом. Системна хіміотерапія може тимчасово уповільнити пухлини і полегшити стан хворих, проте на прогноз вона

суттєво не впливає. Хіміоемболізація, регіонарна хіміотерапія і черезшкірна деструкція метастазів етанолом — теж лише паліативні методи. Великі надії покладають на нові протипухлинні засоби, поліхіміотерапію й імунотерапію.

**Лікування з приводу метастазів колоректального раку в печінку**

1. Хірургічне лікування — резекція печінки з приводу ураження її метастазами колоректального раку.

2. Аутотрансплантація печінки. Майже поодинокі спостереження не дають змогу оцінити і визначити місце цього виду хірургічного лікування при метастатичному ураженні печінки.

3. Локальне аблятивне і циторедуктивне лікування метастазів колоректального раку в печінку.

4. Радіочастотна термодеструкція, кріодеструкція, ін'єкції етанолу в пухлину й інші види локального аблятивного і циторедуктивного лікування метастазів колоректального раку в печінку застосовуються у таких випадках:

- за наявності солітарних і поодинокими метастазів (кожен не більший ніж 5 см), коли резекція печінки становить невиправдано високий ризик для життя;
- за наявності після резекції печінки в частках, що залишилися, поодиноких метастазів розміром не більше ніж 5 см кожен.

При первинно нерезектабельних метастазах колоректального раку печінки можлива комбінована системна або регіонарна хіміотерапія, яка включає оксалиплатин, фторурацил з кальцію фолінатом (неоад'ювантна хіміотерапія).

Внутрішньосудинне черезкатетерне лікування метастазів колоректального раку в печінку застосовують у хворих з ізольованим білобарним ураженням печінки множинними метастазами.

**Лікування неколоректальних метастазів у печінку.** Хірургічне лікування — резекція печінки з приводу неколоректальних метастазів. Клінічна класифікація неколоректальних метастазів у печінку ґрунтується на віддалених наслідках хірургічного лікування. Виділено три групи хворих:

— 1-а група — хворі, яким показане виконання резекції печінки з приводу солітарних і поодиноких метастазів у печінку первинних пухлин таких локалізацій: нирка, надниркова залоза, шлунок, нейроендокринні пухлини будь-якої локалізації;

— 2-а група — хворі, яким показана резекція печінки у складі комбінованого лікування з приводу солітарних і поодиноких метастазів у печінку первинних пухлин таких локалізацій: яєчник, яєчко, грудна залоза;

— 3-я група — хворі з метастазами в печінку раку підшлункової залози, великого дуоденального сосочка, легень, меланоми шкіри, яким резекція печінки не показана.

Неодмінною умовою резекції печінки з приводу метастазів є повне видалення первинної пухлини. За наявності позапечінкових метастазів неколоректального раку, окрім резектабельних метастазів у печінці, резекція печінки також допустима за умови видалення позапечінкових метастазів. Аутотрансплантація печінки виконана поки в незначній кількості хворих.

**Різні методи і види локального циторедуктивного лікування хворих неколоректальними метастазами в печінку:** кріодеструкція, мікрохвильова гіпертермічна коагуляція, внутрішньопухлинне введення етанолу, оцтової кислоти, ультразвукової фокусна, лазерна, радіочастотна термодеструкція метастазів у печінці самотій-

но, у комбінації з паліативною резекцією печінки, регіонарна або системна хіміотерапія — носять виключно циторедуктивний характер і практично не впливають на продовження життя хворих.

#### **Системне лікування хворих із метастазами неколоректального раку в печінку.**

При метастазах у печінку плоскоклітинного раку легень застосовують: цисплатин, доксорубіцин, метотрексат, етопозид, іфосфамід, циклофосфамід, вінкристин, ломустин, вінбластин, віндезин, вінорелбін, фторурацил, прокарбазин, гемцитабін, доцетаксел, паклітаксел.

При метастазах у печінку аденокарциноми легені застосовують цисплатин, іфосфамід, мітоміцин, циклофосфамід, доксорубіцин, ломустин, етопозид, вінорелбін, фторурацил, гемцитабін, паклітаксел, доцетаксол, іринотекан.

При метастазах у печінку раку шлунка використовують фторурацил, мітоміцин, цисплатин, етопозид, ломустин, метотрексат, тегафун, доксорубіцин, кармустин, епірубіцин, стрептозоцин, іринотекан.

При метастазах у печінку раку підшлункової залози застосовують фторурацил, мітоміцин, стрептозоцин, доксорубіцин, іфосфамід, гемцитабін.

При метастазах у печінку раку грудної залози застосовують циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, доксорубіцин, епірубіцин, мітоксантрон, тіотепу, цисплатин, мітоміцин, вінорелбін, вінкристин, мелфалан. Для ендокринної терапії — тамоксифен, аміноглютетими, а також естрогени, андрогени, прогестини, препарати глюкокортикоїдів, препарати класу ЛГ—РГ. Перевагу віддають комбінаціям препаратів.

### **13.4.3. РАК ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА**

Рак великого дуоденального сосочка (рак ВДС), або рак фатерового сосочка, — злоякісна пухлина дистальної частини загальної жовчної протоки (перед впадінням її у дванадцятипалу кишку). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення на рак ВДС припадає 0,5—1,6 % випадків. Чоловіки і жінки хворіють однаково часто, співвідношення захворюваності становить 1,2:1. Середній вік хворих — 56 років. Важливо розрізняти рак власне фатерового сосочка і агресивніші пухлини з прилеглої слизової оболонки дванадцятипалої кишки і протоки підшлункової залози. Зробити це допомагає дослідження пухлинних муцинів: при раку фатерового сосочка це сіалоглікопротеїди, а в решті випадків — сульфатовані глікопротеїди.

Рак ВДС розвивається на тлі аденом, гіперпластичних поліпів ВДС (гіперпластичні поліпи вічка, гіперпластичні інтрапапілярні поліпи), залозисто-кістозної гіперплазії перехідної складки ВДС і аденоміозу. Фактором, що спричинює утворення гіперпластичних поліпів вічка ВДС, є окреме впадіння спільної жовчної і панкреатичної проток на верхівці ВДС.

**Етіологія.** Серед фонових захворювань і передпухлинних станів, що передують раку ВДС, виділяють підвищення мітогенності жовчі, жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), захворювання травної системи, гіперхолестеринемію, вживання екзогенних гормонів, захворювання запального генезу — папіліт, одит, остіумстеноз, хронічний панкреатит, дуоденіт.

**Патологічна анатомія.** Гістологічні варіанти раку ВДС:

- папілярна аденокарцинома (найсприятливіший прогноз);

- скіррозний рак;
- плоскоклітинний рак;
- метapластичний рак;
- слизовий рак.

За *характером росту* пухлини і перебігом захворювання виділяють:

- екзофітні пухлини (становлять 34 %);
- ендофітні пухлини (становлять 20 %);
- екзофітно-ендофітні пухлини (становлять 46 %).

Рак ВДС з екзофітною формою росту кровоточить під час інструментального дослідження. Жовтяниця часто носить ремісивний характер через розпад пухлини і зменшення запального вогнища, розвивається у 90—100 % хворих.

Ендофітні форми раку ВДС зумовлюють стійку жовтяницю. Раку ВДС властивий виражений інфільтрувальний ріст — уже до моменту появи жовтяниці можливі інвазія стінки дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, метастази в регіонарні, юкстарегіонарні лімфатичні вузли і віддалені метастази.

У 94,2 % випадків екзофітно-ендофітні пухлини супроводжуються механічною жовтяницею. У 57 % хворих розміри пухлини під час ендоскопічного дослідження перевищують 2 см у діаметрі.

### Класифікація раку ВДС за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| T <sub>0</sub> | Карцинома <i>in situ</i>                   |
| T <sub>1</sub> | Уражений тільки сосочок, або сфінктер Одді |
| T <sub>2</sub> | Уражена стінка дванадцятипалої кишки       |
| T <sub>3</sub> | Уражена підшлункова залоза                 |
| T <sub>4</sub> | Уражена підшлункова залоза, інші органи    |
| N <sub>1</sub> | Уражені регіонарні лімфатичні вузли        |
| M <sub>1</sub> | Наявні віддалені метастази                 |

#### Групування за стадіями

|            |                                                  |                |                |
|------------|--------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Стадія 0   | T <sub>0</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA  | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIA | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIB | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>4</sub>                                   | Будь-яка N     | M <sub>0</sub> |
| Стадія     | Будь-яка T                                       | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |



**Клінічна симптоматика** раку ВДС маніфестує поступальним розвитком механічної жовтяниці, іноді ремісивного характеру, без больового синдрому. Основними клінічними симптомами є прояви холангіту (озноб, біль, підвищення температури тіла, диспептичний синдром), холестатичного гепатиту, позитивний симптом Курвуазьє, відчуття важкості в епігастрії. У давнених випадках може настати обтурація просвіту дванадцятипалої кишки, що супроводжується ознаками її непрохідності.

**Прогноз** при пухлинах великого сосочка дванадцятипалої кишки крапший, ніж при пухлинах інших відділів жовчних проток.

Основні прогностичні чинники — інвазія підшлункової залози і метастази в лімфатичні вузли. За відсутності цих несприятливих чинників 5-річна виживаність перевищує 50 %. Ризик лімфогенних метастазів різко зростає при пухлинах розміром понад 2,5 см.

#### **Діагностика. Лабораторна діагностика:**

- визначення рівня білірубину, ЛФ, амілази, показників трансаміназ, холестерину в плазмі крові;
- визначення панкреатичних ферментів при дуоденальному зондуванні;
- визначення показників пухлинних маркерів — СА 19—9 і PEA;
- дослідження пухлинних муцинів (сіалоглікопротеїди, сульфатовані глікопротеїди).

#### **Інструментальна діагностика:**

- релаксацийна зондова дуоденографія (інформативна у 50 % випадків);
  - фіброгастродуоденоскопія з біопсією (інформативна у 85 % випадків);
  - ультрасонографія біліарного тракту, гепатодуоденальної зони;
  - КТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору;
  - ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія;
  - лапароскопія;
  - рентгенографія легень.
- Диференціальну діагностику** проводять з аденомою великого дуоденального сосочка, папілітом, тубулярним стенозом спільної жовчної протоки, конкрементом, виразкою дванадцятипалої кишки.

**Лікування. Хірургічне лікування.** Єдина можливість вилікування — це операція. При I стадії захворювання виконують трансдуоденальну папілектомію. Операція полягає в мобілізації дванадцятипалої кишки прийомом Кохера, дуоденотомії, електровирізання фатерового сосочка, роздільному вишиванні вічка спільної жовчної і вічок жовчних проток у слизову оболонку задньої стінки дванадцятипалої кишки, ушиванні задньої і передньої стінок дванадцятипалої кишки. Лімфатичні вузли не видаляють. Напрямок жовчовідтоку не змінюється. У разі виявлення пухлинних клітин під час експрес-гістологічного дослідження лімфатичних вузлів або по краю резекції необхідне виконання операції в обсязі пілорозберігальної панкреатодуоденальної резекції або дуоденектомії (при IIA, IIB, III стадії раку ВДС).

Резектабельність пухлини ВДС становить 76—96 %, 5-річна виживаність — 16—61 %. Чинниками, що ймовірно впливають на прогноз при виконанні панкреатодуоденальної резекції, є:

- ступінь диференціювання пухлини (при високо- і помірнодиференційованій пухлині 5-річна виживаність становить 46 %, медіана тривалості життя — 24 міс.;

при низькодиференційованому раку ВДС 5-річної виживаності немає, медіана тривалості життя — 21 міс.);

- інвазія пухлини в підшлункову залозу (без інвазії 5-річна виживаність — 25 %, медіана тривалості життя — 20 міс.);
- радикалізм виконаної операції (у разі мікроскопічно радикальної операції 5-річна виживаність — 37 %, медіана тривалості життя — 25 міс.; при метастазах у печінку незалежно від ретроперитонеальної інвазії 2-річної виживаності немає, медіана тривалості життя — 12 міс.; при метастазах у регіонарні лімфатичні вузли 5-річна виживаність — 12 %, медіана тривалості життя — 16 міс.; без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли 5-річна виживаність — понад 40 %, медіана тривалості життя — не менше ніж 24 міс.).

Смерть при раку ВДС у віддалені терміни після стандартної ГПДР настає у 96,7 % випадків від причин, пов'язаних із прогресуванням захворювання.

Розширена ГПДР при раку ВДС не покращує показники віддаленої виживаності порівняно зі стандартною ГПДР і важче переноситься хворими, головним чином через тривалу діарею, зумовлену денервацією кишок. Переважна більшість хворих на рак ВДС, що перенесли розширену ГПДР, помирають у різні терміни після операції від ускладнень, зумовлених прогресуванням захворювання. Локо-регіонарний рецидив розвивається у 2/3 прооперованих, метастази в печінку — у кожного 3-го хворого.

Хірургічне симптоматичне лікування раку ВДС включає формування обхідних декомпресивних білідигестивних анастомозів — холецистоєюноанастомоза або холедохоєюноанастомоза (при нерезектабельних пухлинах і при раку ВДС IV стадії).

**Комбіноване лікування** передбачає комбінацію хірургічного і променевого лікування. Променеву терапію застосовують за такою схемою: опромінюють ложе пухлини РВД 1,8—2 Гр до СВД 60 Гр у два етапи по 30 Гр у режимі дрібного фракціонування з інтервалом 3 тиж.

Найстійкіший лікувальний ефект спостерігається в разі поєднання променевої терапії і хіміотерапії.

**Хіміотерапію** проводять після хірургічного втручання в ад'ювантному режимі за відсутності жовтяниці і лабораторних даних, що свідчать про порушення функції гепатобіліарної системи. Хіміотерапію здійснюють переважно 5-фторурацилом з лейковорином, доксорубіцином.

**Прогноз.** Залежно від наявності метастазів у лімфатичні вузли, інвазії підшлункової залози і ступеня диференціювання пухлини 5-річна виживаність становить у середньому — 28—37 %.

#### 13.4.4. РАК ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК

**Епідеміологія і етіологія.** Рак позапечінкових жовчних проток (рак ПЖП) становить 2,8—4,6 % усіх злоякісних пухлин, співвідношення хворих чоловіків і жінок — 1,7:2,1, 44 % хворих віком понад 60 років. Показник смертності від раку ПЖП серед злоякісних пухлин гепатобіліопанкреатодуоденальної зони сягає 15 %.

У структурі злоякісних новоутворень рак ПЖП становить не більше 1 % випадків. Серед пацієнтів на рак ПЖП частка хворих на рак проксимального відділу ПЖП (загальна печінкова протока, права і ліва печінкові протоки) — 56 %,

відносна кількість хворих на рак спільної жовчної протоки дещо менша — 44 %. У міхуровій протоці раку майже не буває.

Інші первинні злоякісні пухлини позапечінкових жовчних проток неепітеліального походження — ембріональна рабдоміосаркома, меланома, лімфома — трапляються рідко.

Чинники ризику розвитку раку ПЖП: холедохолітіаз, аномалії розвитку позапечінкових жовчних проток, зокрема аномальне високе сполучення спільної жовчної і головної панкреатичної протоки, вроджена кістозна дилатація жовчних шляхів, хвороба Каролі, множинні кісти жовчних шляхів, первинний склерозивний холангіт, бактеріальна інфекція (тифо-паратифозна інфекція) і паразитарна інвазія (опісторхоз, клонорхоз), неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, муковісцидоз, фіброз печінки, полікістоз печінки, стани, що призводять до застою й інфікування жовчі, використання торотрасту.

**Молекулярно-генетичні і біологічні особливості раку ПЖП.** Про молекулярно-генетичні зміни, що мають значення при раку ПЖП, відомо дуже мало.

Мутації гена p53 виявлено приблизно у 30 % хворих. У більшості хворих спостерігається підвищена експресія онкогена mdm-2. У 50 % хворих на рак жовчних проток виявлено мутації гена-супресора p16 і втрату гетерозиготності для гена-супресора APC. У 50 % хворих на рак дистального відділу ПЖП і дещо рідше при раку проксимального відділу ПЖП відзначено мутацію Smad-4.

Мутації онкогена k-ras визначають у 21—100 % хворих на рак жовчних проток без прямої кореляції зі стадією захворювання. У жодному випадку доброякісних змін у жовчних протоках мутації k-ras не виявлено. Мутації протоонкогенів c-myc і c-erbB-2 спостерігають у 94 % і 76 % хворих на рак жовчних проток відповідно.

При раку ПЖП диплоїдність у пухлинних клітинах характерна для 48 % хворих, анеуплоїдія — для 52 %. Анеуплоїдія асоціюється з периневральною інвазією пухлини. Тривалість життя хворих на рак ПЖП більша при диплоїдному наборі хромосом, при анеуплоїдії виживаність нижча.

Висока експресія факторів клітинної адгезії Е-катгерину,  $\alpha$ -катеніну в пухлинних клітинах асоціюється з високодиференційованою пухлиною і кращим прогнозом. Найчастіше спостерігається в клітинах макроскопічної форми раку ПЖП.

**Патологічна анатомія і класифікація раку ПЖП. Гістологічні форми раку ПЖП.** У 95 % випадків рак ПЖП представлений *аденокарциномами* різного ступеня диференціювання. Результати мікроскопічних досліджень зазвичай свідчать, що пухлинні клітини поширюються на 1—4 см далі за край пухлини; характерна велика кількість ділянок раку *in situ*. Значно рідше трапляється недиференційований рак. Плоскоклітинний рак — теж рідкісне явище. Джерелом розвитку раку ПЖП є покривний епітелій або слизові залози. У 90 % випадків пухлина має інтрадуктальний характер росту.

**Макроскопічно** рак ПЖП поділяють на 3 форми:

- 1) вузлову;
- 2) папілярну;
- 3) дифузно-інфільтративну.

**Вузлова форма** — найчастіша, має вигляд щільного вузла сіро-білого кольору. Трапляється у 50 % випадків.

**Дифузно-інфільтративна макроскопічна форма** за частотою посідає 2-е місце — 43,8 %. Представлена інфільтрацією проток без чітких меж і інвазії слизової оболонки. Діагностично є найскладнішою, оскільки нагадує протоки, наприклад, як

при первинному склерозивному холангіті. Має клінічно тривалий переджовтяничний період.

**Папілярна форма раку** — найрідкісніша, трапляється у 6,2 % хворих на рак ПЖП. Представлена у вигляді поліпоподібних утворень у просвіті жовчних проток.

Важливе прогностичне значення мають макроскопічна форма і локалізація раку ПЖП. Прогноз при вузловій і папілярній формі раку кращий, ніж при дифузно-інфільтративній. При дифузно-інфільтративній формі раку імовірність радикальної операції малоперспективна.

За локалізацією пухлини ПЖП поділяють на дві групи — пухлини проксимального відділу і пухлини дистального відділу.

Для раку, що локалізується в проксимальному відділі ПЖП, характерні три ознаки:

- 1) при вузловій і папілярній формах раку утворення невеликого розміру проявляється механічною жовтяницею;
- 2) відносно тривалий час пухлина не метастазує;
- 3) інвазія в проксимальному напрямку захоплює вічка сегментарних жовчних проток обох часток печінки, основного стовбура і гілок ворітної вени, паренхіми печінки.

Пухлини в ділянці біфуркації загальної печінкової протоки, вперше описані G. Klatskin (1975), зазвичай невеликі, їх можна не помітити під час ревізії черевної порожнини.

Найважливішими характеристиками пухлини Klatskin є точна локалізація і місцева поширеність процесу, у зв'язку з чим Н. Bismuth (1985) виділив 4 типи цих пухлин:

I тип — пухлина локалізується в загальній печінковій протоці і не поширюється на місце злиття часткових печінкових проток;

II тип — пухлина локалізується в загальній печінковій протоці, поширюється на місце злиття часткових проток без їх інвазії до рівня впадіння найближчих внутрішньочасткових проток;

III тип — пухлина поширюється по правій частковій протоці до злиття внутрішньочасткових жовчних проток (правої латеральної і правої парамедіальної);

IV тип — пухлина поширюється по лівій частковій протоці до впадіння внутрішньочасткових жовчних проток (частіше — протока IV сегмента печінки);

IV — пухлина поширюється одночасно праворуч і ліворуч до злиття внутрішньочасткових жовчних проток.

Класифікація Н. Bismuth має важливе клінічне значення, оскільки дає змогу з високою імовірністю прогнозувати можливість хірургічного лікування і операції.

Для раку, що локалізується в дистальному відділі ПЖП (загальна жовчна протока), характерні рання місцева інвазія прилеглих органів і структур (сполучна тканина, периневральна інвазія, великі судини, підшлункова залоза) і раннє лімфогенне метастазування.

Основними мішенями гематогенного метастазування є печінка, черевна порожнина, віддалені групи лімфатичні вузлів (середостіння, шиї, надключичних ділянок), легені, яєчники, нирки, надниркові залози.

**Клінічна картина.** Клінічні прояви раку ПЖП: жовтяниця — 80—90 %; холангіт — 32 %; гепатомегалія — 56,7 %; інтоксикація — 65 %; локальний біль — 60 %; тяжкість у правому підребер'ї — 65 %; ахолічний кал — 28—78 %.

Провідним симптомокомплексом захворювання є механічна жовтяниця, що розвивається внаслідок порушення надходження жовчі у дванадцятипалу кишку. Супроводжується синдромом ендотоксемії, печінково-нирковою недостатністю, пригніченням згортальної системи крові, зниженням імунобіологічного статусу хворого, порушенням травлення й обміну речовин, інфекційним запаленням жовчних проток.

Клініко-лабораторна картина синдрому механічної жовтяниці: шкірні покриви, слизові оболонки, склери забарвлені в темно-жовтий колір, сеча темна (колюру пива), кал ахолічний. На шкірі розчухування — частота і інтенсивність шкірного свербіжу максимальні саме при холестазі пухлинного походження. Хворі скаржаться на постійний, тупий, зазвичай неінтенсивний біль в епігастрії, збільшення печінки. Майже у 50 % хворих на рак ПЖП, ускладнений механічною жовтяницею, пальпується збільшений жовчний міхур (симптом Курвуазьє). У сечі визначається білірубін, не визначається уробіліноген. У біохімічному аналізі крові підвищена концентрація білірубину, переважно за рахунок прямого, активність ЛФ (за рахунок печінкової фракції) і  $\gamma$ -ГТ, концентрація жовчних кислот і загального холестерину.

Синдром механічної жовтяниці, зумовлений пухлинами ПЖП, найчастіше не є початковим проявом хвороби. Але поява його відразу стає провідною ланкою патогенезу, який призведе до смерті протягом найближчих 3—4 міс. Смерть настає від прогресуючої печінково-ниркової недостатності і холемічних кровотеч. Хворі зазвичай не доживають до розвитку біліарного цирозу печінки.

**Лікування.** *Хірургічне лікування* — єдиний спосіб значного подовження життя хворого. У спеціалізованих онкологічних центрах радикальну операцію вдається виконати приблизно у 45 % оперованих хворих, у 10 % операція виявляється нерадикальною і в 45 % — пробною.

Вибір методу хірургічного втручання залежить від локалізації пухлини і ускладнень, особливо у вигляді механічної жовтяниці. Пухлини позапечінкових жовчних проток і фатерового сосочка у 90—100 % випадків ускладнюються механічною жовтяницею, пухлини паралаплярної ділянки дванадцятипалої кишки — у 50 %.

Переважаюча більшість хворих на білопанкреатодуоденальний рак, ускладнений позапечінковим холестазом, потребують біліарної декомпресії.

Відведення жовчі показане як перший етап лікування для хворих із резектабельними пухлинами органів білопанкреатодуоденальної ділянки, ускладненими механічною жовтяницею. У хворих із нерезектабельними пухлинами органів цієї ділянки за відсутності внутрішньопечінкових метастазів роз'єднують сегментарні жовчні протоки в обох частках печінки.

#### **Методи усунення механічної жовтяниці:**

- черезшкірні черезпечінкові;
- ендоскопічні транспапілярні;
- хірургічні й ендохірургічні.

**Черезшкірні черезпечінкові методи жовчовідведення.** Методи біліарної декомпресії ґрунтуються на застосуванні ЧЧХС, яка здійснюється за методом Сельдінгера (або її модифікацій) і супроводжується антеградною холангіографією. ЧЧХС може забезпечити зовнішнє або зовнішньо-внутрішнє дренування жовчі. Зовнішньо-внутрішнє дренування жовчі може бути виконане одноетапно з ЧЧХС. При цьому нормалізація клініко-біохімічних показників відбувається швидше (протягом 3—

4 тиж.), ніж при зовнішньому жовчовідведенні, легше здійснюється корекція волемічних порушень і метаболічного стану хворого.

При пухлинній обструкції місця з'єднання печінкових проток одночасно з відокремленням біліарного тракту виконується *роздільне черезшкірне черезпечінкове дренування правої і лівої часток печінки*.

У разі неоперабельної пухлини після встановлення зовнішньо-внутрішнього дренажу можна виконати ендопротезування жовчних проток, формування компресійного магнітного біліодигестивного анастомозу, лівобічну гепатикогастростомію.

Як ендопротези використовують синтетичні (поліетиленові) протези з незмінною конфігурацією, металеві спіральні протези з незмінною конфігурацією, металеві розширювальні (з «пам'яттю форми») ендопротези.

*Зовнішня холецистостомія* виконується при дистальному пухлинному стенозі, може здійснюватися як лапароскопічно, так і ЧЧХС під контролем УЗД. Ускладнення спостерігають у 20 % хворих. Характер і частота ускладнень: перфорація жовчного міхура — у 6,3 % випадків, міграція холецистостоми — у 4,7 %, підкапсульна гематома печінки — в 1,6 %, внутрішньоміхурова кровотеча з тампонадою жовчного міхура — у 4,7 %, деструктивний холецистит — в 1,6 %, жовчний перитоніт — у 4,7 %, рецидив жовтяниці — у 3,1 % хворих. Летальність становить 3 %. При зовнішній холецистостомії не розвивається синдром швидкої декомпресії біліарного дерева.

Таким чином, завдяки черезшкірним черезпечінковим методам біліарної декомпресії відбувається жовчовідведення як при дистальному, так і при проксимальному пухлинному стенозі ПЖП, що дає змогу характеризувати ЧЧХС як найбільш універсальний метод жовчовідведення.

***Ендоскопічні транспапілярні методи жовчовідведення.*** Показаннями до застосування ендоскопічних транспапілярних методів жовчовідведення є пухлинна обструкція дистального відділу ПЖП, ускладнена механічною жовтяницею.

Ендоскопічним транспапілярним методам жовчовідведення передують ЕРХПГ. Далі можуть бути застосовані ендоскопічна папілосфінккєротомія (ЕПСТ), назобіліарне дренування тонким катетером, ЕПСТ + ендопротезування ПЖП аж до роздільного ендопротезування печінкових жовчних проток.

***Хірургічне й ендохірургічне формування біліодигестивних анастомозів.*** Для усунення механічної жовтяниці пухлинного походження нині застосовують:

- холецистодуоденоанастомоз;
- холецистогastro- і холецистоєюноанастомоз;
- холедоходуодено- і холедохоєюноанастомоз;
- гепатикоєюноанастомоз.

Лапароскопічне або відкрите формування холецистоентеро- і міжкишкового анастомозів здійснюється ручним або апаратним швом.

Хірургічне формування біліодигестивних анастомозів супроводжується ускладненнями (до 30 % випадків), летальність становить 2,5—6 %.

***Хірургічне лікування хворих на рак проксимального відділу ПЖП (пухлина Klatskin).*** Хірургічне втручання виконується після усунення механічної жовтяниці (методом ЧЧХС). Обсяг і характер операцій визначаються локалізацією і поширеністю процесу. У разі локалізації пухлини, що відповідає I типу за класифікацією Bismuth, здійснюється резекція загальної печінкової протоки з подальшим формуванням ге-

платикоеюноанастомозу (або бігеплатикоеюноанастомозу у разі проксимальної лінії резекції на рівні часткових проток у місці їх злиття) на ізольованій за Ру петлі порожньої кишки. У разі локалізації пухлини, що відповідає II типу, — резекція проксимального відділу ПЖП, включаючи обидві часткові протоки і видалення I сегмента печінки з подальшим формуванням гепатикоеюноанастомозу. У разі локалізації пухлини, що відповідає IIIa типу, — резекція проксимального відділу ПЖП, включаючи ліву часткову протоку, одномоментна правобічна гемігепатектомія, холецистектомія, видалення I сегмента печінки з подальшим формуванням гепатикоеюноанастомозу. У разі локалізації пухлини, що відповідає IIIb типу, — резекція проксимального відділу ПЖП, включаючи праву часткову протоку, одномоментна лівобічна гемігепатектомія з видаленням I сегмента печінки і подальшим формуванням гепатикоеюноанастомозу. У разі локалізації пухлини, що відповідає IV типу, можлива гепатектомія з ортотопічною ало- або аутоотрансплантацією печінки. Медіана виживаності після радикальної операції становить 11—33 міс., 5-річна виживаність — близько 12 %. Летальність у перші 30 днів після операції — 25 %, зумовлена рановою інфекцією, холангітом, абсцесом печінки, піддіафрагмальним абсцесом, панкреатитом, жовчними норицями.

**Хірургічне лікування хворих на рак дистального відділу ПЖП.** Ізольована резекція загальної жовчної протоки — операція онкологічно неадекватна і може бути виконана у виняткових випадках у хворих немолодого віку за функціональними показаннями. Стандартну ГПДР (субтотальна панкреатодуоденектомія, операція Whipple) проводять з приводу раку дистального відділу ПЖП.

Симптоматичне хірургічне лікування виконують у 70 % хворих. Воно включає стентування, реканалізацію на “втраченому дренажі”, обхідний білідигестивний анастомоз, зовнішню холангіостомію, черезшкірну гепатикостомію, ушивання підкапсулярних жовчних проток у порожню кишку.

**Комбіноване лікування хворих на рак ПЖП** здійснюється після усунення механічної жовтяниці.

При раку проксимального відділу ПЖП найчастіше на I етапі виконують хірургічне видалення пухлини, потім — радіотерапію: внутрішньопротокову, дистанційну або поєднану (внутрішньопротокову і дистанційну).

Віддалена виживаність хворих на рак проксимального відділу ПЖП після комбінованого лікування характеризується такими показниками: 5-річна виживаність — 25—30 %, медіана тривалості життя — 11—26 міс.

**Комбіноване лікування хворих на рак загальної жовчної протоки.** Хірургічне лікування в обсязі стандартної ГПДР доповнюється променевою терапією до операції, під час і після операції. Після стандартної ГПДР найчастіше використовується пролонгований курс радіотерапії дрібними фракціями — до СВД 40—60 Гр на ложе видаленої пухлини, зони регіонарного та юкстарегіонарного метастазування.

Зважаючи на значну місцеву поширеність захворювання в момент встановлення діагнозу і високу частоту локорегіонарного рецидиву у віддалені терміни, комбіноване лікування показане більшості пацієнтів. Тільки в разі комбінованого лікування досягається 5-річна виживаність і медіана тривалості життя не менша ніж 12 міс.

**Променева терапія хворих на рак ПЖП** показана в разі місцево-поширеного нерезектабельного процесу. Здійснюється після усунення механічної жовтяниці методом ЧЧХС. Перевагу має поєднана радіотерапія: внутрішньопротокова +

дистанційна, хоча достатньо ефективною може бути тільки внутрішньопотокова радіотерапія.

Лікування здійснюється у 2 етапи:

I етап: спочатку опромінюються права часткова і загальна печінкова протоки, потім ліва часткова протока; можливе опромінювання відразу обох проток;

II етап: проводиться курс дистанційної радіотерапії на ділянку воріт печінки вузьким полем дрібними фракціями в дозі 25—30 Гр.

Після цього здійснюється ендопротезування проток.

**Медикаментозне лікування хворих на рак ПЖП.** Хіміотерапія дисемінованого раку ПЖП малоефективна. Об'єктивний ефект досягається у 20—25 % хворих. Проте медикаментозне лікування майже безнадійних хворих часто супроводжується об'єктивним ефектом, і це дає надію на реальне подовження життя. Лікування здійснюється в умовах усуненої жовтяниці будь-яким методом у режимі монохіміотерапії або комбінованої хіміотерапії.

У режимі монохіміотерапії використовують: фторурацил з кальцію фолінатом, мітоміцин, доксорубіцин, епірубіцин, іфосфамід, іринотекан, паклітаксел, доцетаксел, гемцитабін.

**Прогноз.** Виживаність після симптоматичних і паліативних операцій становить 6—19 міс., після радикальних операцій — 23 міс., 5-річна виживаність — 20—30 %. Показники виживаності значно різняться залежно від висоти розташування пухлини за ходом позапечінкових жовчних проток. Зокрема в разі розміщення карциноми у верхній третині ПЖП резектабельність становить 20 %, 5-річна виживаність — 5 %, у середній третині ПЖП — відповідно 65 і 15 %; у нижній третині ПЖП — відповідно 70 і 30 %.

Виживаність при резекції жовчних проток з резекцією печінки становить: одnorічна — 68,5 %, 3-річна — 35 %; 5-річна — 22 %. Виживаність після локальної резекції жовчних проток: одnorічна — 44,3 %, 3-річна — 18,5 %; 5-річна — 18 %. П'ятирічна виживаність хворих на рак проксимального відділу ПЖП після комбінованого лікування становить 25—30 %.

Після променевої терапії хворих на місцево-поширений нерезектабельний рак проксимального відділу ПЖП 2-річна виживаність становить 16 %.

При хіміотерапії дисемінованих форм раку ПЖП об'єктивний ефект досягнуто у 20—25 % хворих.

### 13.4.5. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЖОВЧНОГО МІХУРА

Рак жовчного міхура і проток (РЖМП) об'єднує пухлини жовчного міхура, позапечінкових жовчних проток і великого фатерова сосочка дванадцятипалої кишки. Злоякісні пухлини жовчного міхура і жовчовивідних шляхів частіше уражують жінок, ніж чоловіків. Середній вік хворих на РЖМП — понад 65 років.

Високий показник захворюваності на РЖМП зареєстровано в Японії, у Хіросімі (у чоловіків — 7, у жінок — 6), у префектурі Ямагата — 8 і 7 відповідно на 100 тис. населення; у країнах Східної Європи: у Чехії у чоловіків — 5, у жінок — 7; Словаччині — 4 і 6; у Польщі — 4 і 6 відповідно. Високий показник захворюваності серед американських індіанців: у чоловіків — 8, у жінок — 6; у Центральній Америці, Колумбії — 3 і 7; Еквадорі — 4 і 9 у чоловіків і жінок відповідно. У Росії показник захворюваності на РЖМП серед чоловіків — 1,9; серед жінок — 2,5 на



100 тис. населення. В Україні показник захворюваності на РЖМП серед чоловіків — 1,3, серед жінок — 2,1 на 100 тис. населення.

**Рак жовчного міхура (РЖМ)** — найчастіша пухлина жовчних шляхів: становить 2—8 % усіх злоякісних пухлин і за частотою займає 5—6-е місце серед пухлин органів травлення. Серед хворих, яким виконано операції на позапечінкових жовчних протоках, РЖМ діагностовано в 0,9—4,5 % випадків. Під час патолого-анатомічного дослідження померлих після проведеної операції холецистектомії з приводу жовчнокам'яної хвороби у 0,3—3,5 % із них виявлено картину раку. У значної частини із них діагностовано карциному *in situ*.

Серед усіх первинних злоякісних пухлин жовчного міхура частка неепітеліальних злоякісних пухлин становить усього 3 %. Лейоміосаркома, фіброзна гістіоцитом, гемангіоперицитом, карциносаркома, ембріональна рабдоміосаркома, меланома, лімфома — рідкісні злоякісні неепітеліальні утворення жовчного міхура.

До кінця XX ст. було всього 140 повідомлень-спостережень від моменту першого опису саркоми жовчного міхура в 1897 р. Як і рак жовчного міхура, неепітеліальні злоякісні пухлини частіше уражують жінок, середній вік хворих — 45 років.

#### **Чинники ризику розвитку РЖМ:**

1. *Стать.* Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, у них частіше пухлина виникає за відсутності жовчнокам'яної хвороби.

2. *Вік.* Серед хворих на РЖМ 70 % — особи віком понад 55 років. Таким чином, основну групу підвищеного ризику захворювання становлять особи літнього віку, які тривалий час хворіють на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ).

3. *Тривалість ЖКХ.* ЖКХ тривалістю понад 5 років спостерігається у 72—80 % хворих на РЖМ. Метаплазія, дисплазія епітелію, сосочкова і аденоматозна проліферація слизової оболонки жовчного міхура нарастають у міру збільшення тривалості ЖКХ. Вважається, що конкременти діаметром більше ніж 3 см підвищують ризик розвитку РЖМ у 10 разів. У разі звапніння стінки (фарфоровий жовчний міхур) ризик розвитку раку становить 10—60 %.

4. *Доброякісні пухлини.* Запальні і холестеринові поліпи жовчного міхура помітно підвищують ризик розвитку раку. Аденоми (зокрема папілярні) можуть містити рак *in situ*. Ризик злоякісного переродження незначний. Аденома жовчного міхура розміром більше ніж 1 см частіше малігнізується, що вимагає її своєчасного видалення.

5. *Первинний склерозуючий холангіт* поєднується з пухлинами жовчного міхура у 13,7 % хворих, серед них у 50 % — РЖМ.

6. *Хронічний холецистит.* При хронічному холециститі, зумовленому тифо-паратитарною інфекцією, ризик розвитку РЖМ зростає в 167 разів.

7. *Паразитарна інвазія* (опісторхоз, клонорхоз).

8. *Аномалії розвитку ПЖП.* Зокрема аномально високе злиття спільної жовчної і головної панкреатичної проток. Розвиток такого сполучення пов'язаний із вродженою кістозною дилатацією жовчних шляхів.

9. *Неспецифічний виразковий коліт* підвищує ризик розвитку раку в 5—10 разів; 15 % пухлин виникають у жовчному міхурі.

10. *Канцерогени.* Показник захворюваності підвищений в осіб, що працюють на виробництві вінілхлориду, гуми, паперу, у взуттєвій і текстильній промисловості.

### Молекулярно-генетичні і біологічні особливості РЖМ.

1. *Гени-супресори.* Найбільше вивчений ген — супресор пухлинного росту при РЖМ р53. Мутації цього гена виявляють у 31—91 % хворих на РЖМ. При субсерозному РЖМ частота експресії гена-мутанта р53 імовірно нижча, ніж при пухлинах, що інфільтрують серозну оболонку органа.

При РЖМ з метастазами частота анеупloidії в пухлинних клітинах становить 87 %. Мутації гена — супресора пухлин р16 спостерігають у 50—80 % випадків РЖМ.

2. *Онкогени.* Мутації онкогена k-ras виявляють у 10—57 % випадків РЖМ. У разі мутації гена k-ras прогноз гірший. На жаль, специфічність мутацій цього гена недостатня, оскільки спостерігається у 22 % хворих із доброякісними змінами в жовчному міхурі.

Ген c-erbB-2 ампліфікований у 70% випадків РМЖ. В експерименті підвищена експресія гена c-erbB-2 у клітинах базального епітелію слизової оболонки біліарного тракту призводить до розвитку аденокарциноми у 100 % трансгенних мишей 3-місячного віку.

3. *Інші чинники.* Кальційзв'язувальний білок S100A4 розглядається як речовина, що визначає рухливість і інвазивну здатність пухлинних клітин. При РЖМ його експресія в пухлинних клітинах відзначена у 42 % хворих. Це дає змогу розглядати експресію S100A4 як прогностично значущий чинник.

Циклооксигеназа-2 і простагландин  $E_2$  беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти і відіграють ключову роль у канцерогенезі РЖМ. Експресія циклооксигенази-2 значно вища в разі глибини інвазії  $pT_3$  і  $pT_4$ , ніж  $pT_1$  і  $pT_2$ . Вважається, що зростання синтезу простагландину  $E_2$  стимулює збільшення пухлини.

**Клінічна картина.** Можливі кілька варіантів клінічного перебігу:

- гострий холецистит (15 % випадків);
- хронічний холецистит (45 % випадків);
- неспецифічні симптоми пухлинного росту (жовтяниця, схуднення, загальна слабкість, втрата апетиту, стійкий біль у правому підребер'ї) — 35 %;
- інші прояви (шлунково-кишкова кровотеча і кишкова непрохідність) — 5 %.

Деякі синдроми і симптоми можуть бути зумовлені ускладненнями РЖМ, особливо запавнених форм: гнійний холангіт; абсцеси печінки; підпечінкові абсцеси; механічна жовтяниця; непрохідність товстої кишки; непрохідність дванадцятипалої кишки; перфорація жовчного міхура (наслідок розпаду пухлини у 92 % хворих, призводить до смерті).

Клініко-патологічні прояви неепітеліальних злоякісних пухлин жовчного міхура не специфічні. Припущення про агресивніший клінічний перебіг неепітеліальних пухлин жовчного міхура порівняно з РЖМ навряд чи є правильним.

Клініко-патологічні прояви і прогноз апудом жовчного міхура значною корелюють з ендокринними проявами, наприклад, синдромом Іценка—Кушінга, і зі ступенем гістологічного диференціювання пухлини. При високодиференційованих пухлинах прогноз кращий, при низькодиференційованих — гірший.

Локалізація процесу (дно, тіло, шийка жовчного міхура) також впливає на клінічні прояви захворювання. Найсприятливішою локалізацією раку є дно жовчного міхура, оскільки пухлина відносно тривалий час буває обмежена органом. Прогностично гіршою локалізацією є шийка жовчного міхура (у 16 % хворих). У

цьому разі пухлина рано інфільтрує протоки і судини гепатодуоденальної зв'язки, печінку, органи панкреатодуоденальної ділянки, ускладнюється механічною жовтяницею, стає неоперабельною. Інвазія печінки — характерна ознака РЖМ, за секційними даними спостерігається у 88,6 % померлих від РЖМ. Поширенню пухлини в печінку сприяє тісний зв'язок між лімфоїдною сіткою печінки і жовчного міхура.

**Метастазування.** *Лімфогенне метастазування РЖМ.* Спочатку уражуються лімфатичні вузли гепатодуоденальної зв'язки, потім — лімфатичні вузли навколо головки підшлункової залози (панкреатодуоденальні), далі — навколо черевного стовбура і верхніх брижових судин, парааортальні лімфатичні вузли. Останні можуть бути уражені і без метастазів у лімфатичні вузли навколо черевного стовбура і верхньої брижової групи.

*Гематогенне метастазування.* Надзвичайно характерні для РЖМ метастази в печінці, які спостерігають у 50—85 % хворих. Найчастіше визначаються множинні метастази в обох частках печінки. Дещо рідше діагностуються метастази в очеревині, у брижі тонкої і поперечної ободової кишки (25 %). Наступними за частотою ураження метастазами є легені і плевра — 30 %. Метастази в органах, що оточують жовчний міхур, трапляються у 55 % випадків.

Досить часто при РЖМ трапляється первинна множинність пухлинного ураження: рак яєчників, рак грудної залози, фолікулярний рак щитоподібної залози.

### Класифікація раку жовчного міхура за системою TNM

#### Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними є лімфатичні вузли, що розміщені біля міхурової і спільної жовчної протоки, воріт печінки, головки підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, ворітних, черевних і верхніх брижових судин.

|                 |                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>0</sub>  | Рак <i>in situ</i>                                                                   |
| T <sub>1</sub>  | Стінка жовчного міхура                                                               |
| T <sub>1a</sub> | Інфільтрація пухлиною слизової оболонки                                              |
| T <sub>1b</sub> | Інвазія пухлини у м'язовий шар                                                       |
| T <sub>2</sub>  | Інвазія пухлини у білям'язову сполучну тканину                                       |
| T <sub>3</sub>  | Пухлина перфорує серозну оболонку з інвазією в печінку або один із прилеглих органів |
| T <sub>4</sub>  | Інвазія пухлини у ворітну вену, печінкову артерію, два органи і більше               |
| N <sub>1</sub>  | Метастази в регіонарні лімфатичні вузли                                              |
| M <sub>1</sub>  | Наявні віддалені метастази                                                           |

#### Групування за стадіями

|           |                |                |                |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Стадія 0  | T <sub>0</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA | T <sub>1</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB | T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |

|            |                                                  |                |                |
|------------|--------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Стадія ІА  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія ІВ  | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія ІІІ | T <sub>4</sub>                                   | Будь-яка N     | M <sub>0</sub> |
| Стадія ІV  | Будь-яка T                                       | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Діагностика.** Відсутність специфічних скарг утруднює діагностику. Основні скарги — біль (у 80 % хворих), жовтяниця, поганий апетит, нудота і блювання (45—55 %), схуднення або загальна слабкість (30 %), свербіж або об'ємне утворення в животі (15 %).

**Фізикальне обстеження.** Підозра на рак повинна виникнути за певного поєднання симптомів, наприклад, почастищення і посилення нападів холециститу в особи літнього віку. Об'ємне новоутворення в правому підбер'ї або збільшення печінки на тлі загальних симптомів можуть свідчити про наявність РЖМ.

**Лабораторні дослідження.** Зміни у клінічному і біохімічному аналізах крові неспецифічні і з'являються лише в запізненій стадії захворювання. Так, підвищення активності ЛФ і  $\gamma$ -ГТ свідчить про інвазію печінки або позапечінкових жовчних проток. В останньому випадку відзначається підвищення рівня загального білірубину за рахунок прямої фракції. Анемія і лейкоцитоз також характерні для запізненого процесу, ускладненого холециститом, холангітом тощо. Часто підвищується активність ЛФ на тлі нормального рівня білірубину.

**Імуногістохімічні маркери РЖМ:** СА 19—9 (норма — до 37 од./мл), СА 50 (норма — до 25 од./мл). При плоскоклітинному РЖМ певне значення може мати SCC (норма — до 2 нг/мл). Концентрація маркерів прямо пропорційна масі пухлини. Специфічність імуногістохімічних маркерів обмежена підвищеною концентрацією їх у крові при інших пухлинах і непухлинних захворюваннях. Це визначає їх роль як методу моніторингу хворих і оцінювання ефективності лікування. Діагностичне значення їх несуттєве.

**Інструментальні методи** відіграють важливу роль у діагностиці РЖМ.

1. УЗД черевної порожнини виявляє порушення приблизно у 98 % хворих. Найчастіше це камені в жовчному міхурі, потовщення його стінок, об'ємне новоутворення. Проте лише у 20 % випадків УЗД чітко вказує на рак.

УЗД — основний метод діагностики РЖМ. Незмінений жовчний міхур під час ехографії візуалізується як подовжене грушоподібне або овоїдної форми ехонегативне утворення, розташоване під правою часткою печінки.

**Ехографічні ознаки РЖМ:**

- нечітка візуалізація стінки жовчного міхура в ділянці пухлини аж до її анехогенності;
- локальне стовщення стінки жовчного міхура з фестончастістю її контурів у цій зоні в разі ендоефітного росту пухлини і виявлення нерухомого ехопозитивного утворення з нерівними контурами в порожнині жовчного міхура при екзофітному рості пухлини;
- збільшення розмірів лімфатичних вузлів гепатодуоденальної зв'язки, розширення печінкових жовчних проток у разі поширення пухлини на гепатодуоденальну зв'язку, метастази в печінку. Нерівномірність ехосигналів у тканині печінки в ділянці ложа жовчного міхура відповідає інфільтрації печінки пухлиною. Сучасні методики УЗД і ехоконтрастування дають можливість оцінити характер

васкуляризації новоутворення жовчного міхура, якщо його розміри не менші ніж 1 см.

2. КТ дає змогу встановити діагноз у 50 % випадків РЖМ. Рентгеноконтрастна томографія дає можливість розпізнати метастази пухлини в регіонарні лімфатичні вузли і паренхіму печінки, карциноматоз очеревини, причину обструкції позапечінкових жовчних проток (пряма інвазія пухлини жовчного міхура або метастази в лімфатичні вузли воріт печінки). Рентгеноконтрастна томографія не спроможна відрізнити поширення пухлини жовчного міхура на жовчні протоки від первинного ураження їх проксимальної частини пухлиною.

За допомогою спіральної КТ у режимі безконтрастного сканування і з контрастним посиленням отримують зображення пухлини жовчного міхура, печінкових артерій, ворітної вени, що принципово необхідно для оцінювання резектабельності РЖМ.

3. МРТ. Магнітно-резонансна холангіографія і ангіографія — надзвичайно інформативні методи, що розв'язують майже всі питання, пов'язані з природою змін (пухлина чи не пухлина) жовчного міхура, місцевою поширеністю пухлини, ураженням печінки, органів біліопанкреатодуоденальної зони, судин і проток у гепатодуоденальній зв'язці.

4. ЧЧХГ виявляє порушення у 80 % хворих і дає змогу встановити діагноз у 40 %. ЧЧХГ застосовується при механічній жовтяниці і завжди супроводжується ЧЧХС. Рентгенографія з прямим антеградним контрастуванням найкраще за решту методів визначає проксимальний рівень стенозу жовчних проток, із максимально ймовірністю встановлює природу стенозу. При місцево-поширеному РЖМ, ускладненому механічною жовтяницею, методом вибору усунення холестази є ЧЧХС.

5. ЕРХПГ діагностує порушення у 75 % хворих, у 25 % вдається взяти біопсію для верифікації діагнозу. ЕРХПГ інформативна в оцінюванні поширення пухлини на шлунок, дванадцятипалу кишку і рівня дистальної межі інвазії позапечінкових проток.

6. Ангіографія виявляє поширення пухлини жовчного міхура на судини гепатодуоденальної зв'язки, тобто підтверджує нерезектабельність процесу. При виявлених метастазах у печінці, інших віддалених метастазах або асциті ангіографія недоцільна.

7. ПЕТ. Не зважаючи на позитивні відгуки про високу специфічність цього методу в діагностиці пухлин жовчного міхура, досвід застосування ПЕТ невеликий. Роль і місце дослідження уточнюються.

8. Пункційна біопсія має принципове значення в усіх випадках нерезектабельної пухлини. Її бажано виконувати при місцево-поширеному РЖМ, що не виключає хірургічного лікування.

9. Рентгенологічне дослідження легень, середостіння дає змогу виключити віддалені метастази.

10. Лапароскопія має велике значення в діагностиці і лікуванні РЖМ. При діагностованому РЖМ цей метод дає змогу оглянути очеревину, печінку і структури, прилеглі до жовчного міхура, щоб оцінити операбельність. Не менш важлива роль лапароскопії зумовлена значним поширенням ендоскопічних холецистектомій.

У разі випадкового виявлення ракової пухлини в жовчному міхурі, видаленому під час лапароскопічної операції, подальша тактика залежатиме від глибини інвазії пухлиною стінки жовчного міхура.

За наявності попередніх результатів інструментальних досліджень (УЗД+РКТ+МРТ), що змушують підозрювати I або II стадію РЖМ, від лапароскопічної холецистектомії слід відмовитися. У цьому разі доцільна лапаротомія, інтраопераційна діагностика, що включає інтраопераційне УЗД, експрес-біопсію і адекватну за обсягом операцію.

До операції РЖМ вдається діагностувати у 68 % випадків.

**Диференціальну діагностику РЖМ** проводять з ускладненими формами жовчно-кам'яної хвороби, поліпозом жовчного міхура.

**Лікування. Хірургічне лікування.** Питома вага радикальних оперативних втручання становить усього 32 %. Радикальну операцію виконують при I, II, III стадії.

При РЖМ, що проростає стінку органа до м'язової оболонки і глибше, і за відсутності віддалених метастазів ( $T_{1-4}N_{0-1}M_0$ ) виконують холецистектомію разом із резекцією IVb і V сегментів печінки і видаленням фасціально-клітинних футлярів, що містять лімфодіні елементи, загальної печінкової артерії і всіх трубчастих структур гепатодуоденальної зв'язки, включаючи задню групу панкреатодуоденальних лімфатичних вузлів. При інвазії прилеглих органів здійснюється їх резекція.

Максимальна за обсягом операція, яку виконують з приводу РЖМ з інвазією печінки, ПЖП, включаючи вічко лівої печінкової протоки, дванадцятипалої кишки з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли, має на меті виконання правобічної (або лівобічної) розширеної гемігепатектомії, резекції лівої печінкової протоки, панкреатодуоденальної резекції.

Стандартна холецистектомія — допустима операція тільки при раку *in situ* та інвазії в межах слизової оболонки жовчного міхура ( $T_1aN_0M_0$ ) без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Така поширеність РЖМ може бути визначена тільки під час патогістологічного дослідження видаленого органа і до операції її встановити точно неможливо. Якщо внаслідок патогістологічного дослідження виявлено РЖМ з інвазією в м'язовий шар і глибше, показана резекція IV і V сегментів печінки і лімфаденектомія в обсязі, зазначеному вище. Місцеве поширення пухлини передбачає комбіноване втручання — резекцію печінки, прилеглих органів (ободова кишка, шлунок, дванадцятипала кишка) і операцію на шляхах лімфовідтоку. Рівень ускладнень — 40—67 %, летальність — 11—12 %. Тривалість подібних операцій може становити 12 год.

Паліативні операції виконують при III і IV стадії, до яких належать циторедуктивна холецистектомія з кріодеструкцією або електрокоагуляцією ложа жовчного міхура. Паліативні циторедуктивні операції з приводу РЖМ із метастазами в печінці не продовжують життя хворих.

Симптоматичні операції виконують при IV стадії РЖМ, вони спрямовані на забезпечення відведення жовчі в разі обтураційної жовтяниці.

Мікроскопічно радикальні операції (відсутність резидуальної пухлини, метастазів у лімфатичні вузли, печінку й інших віддалених метастазів) виконують майже у 20 % хворих. У них пухлину виявляють випадково під час гістологічного дослідження видаленого з приводу холециститу жовчного міхура, вона обмежена слизовою оболонкою без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли й печінку —  $T_1aN_0M_0$ . Серед інших 80 % хворих 5—10-річна виживаність сягає 92 %.

Для стадії  $T_2N_0M_0$  5-річна виживаність становить 32 %.

Для стадії  $T_3N_0M_0$  5-річна виживаність — 11 %.

У разі інвазії судин жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки 5-річної виживаності немає.

**Комбіноване лікування** показано пацієнтам із більшою поширеністю пухлини, аніж  $T_{1a}N_0M_0$ , але за відсутності віддалених метастазів. Ґрунтується на поєднаному використанні хірургічного і медикаментозного лікування.

Хірургічний етап — резекція IV і V сегментів печінки з холецистектомією і операцією на шляхах регіонарного лімфовідтоку. Надалі — хіміотерапія проти-пухлинними препаратами (кілька курсів на основі фторурацилу, мітоміцину, доксорубіцину, препаратів платини). Ад'ювантну хіміотерапію вивчено недостатньо. Описано випадки успішного застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Припускають, що променева терапія після операції малоефективна. Опромінювання проводять у дозі 50—100 Гр малими фракціями через 4 тиж. після операції. Можлива комбінована променева терапія — дистанційна у дозі 50 Гр у поєднанні з уведенням черезпечінковим дренажем у жовчні протоки  $^{192}\text{Ir}$  на термін від 21 до 100 год. Опромінювання послаблює больовий синдром.

Кращі віддалені наслідки дає комбіноване лікування місцево-поширеного РЖМ (без віддалених метастазів): хірургічне видалення пухлини (розширена холецистектомія з резекцією печінки, мікроскопічно радикальна операція) з доопераційною або післяопераційною дистанційною радіотерапією фракціями до СВД не менше ніж 54 Гр і хіміотерапією фторурацилом.

При місцево-поширеному нерезектабельному РЖМ можливе хіміопроменеве лікування. Після усунення механічної жовтяниці застосовують дистанційну  $\gamma$ -терапію фракціями до СВД не менше ніж 40 Гр, далі — хіміотерапію.

**Профілактика** полягає в холецистектомії. Зі 100 видалених жовчних міхурів в одному визначають рак, проте летальність при холецистектомії також може досягати 1 %, включаючи випадки гангрени жовчного міхура на тлі цукрового діабету, а також холангіту і панкреатиту.

**Прогноз** у цілому незадовільний. П'ятирічна виживаність в умовах комплексного лікування не перевищує 7—8 %. Середня тривалість життя хворих, що отримали променеву терапію, становить 9—13 міс.

Основний прогностичний чинник — стадія захворювання. Згідно з дослідженнями японських учених (2002), прогностичні дані щодо виживаності хворих на РЖМ свідчать, що при I—II стадії однорічна виживаність становить 92 %, 3-річна — 90 %, 5-річна — 80 % хворих.

При III стадії однорічна виживаність становить 78 %, 3-річна — 44,5 %, 5-річна — 33 %. Медіана виживаності — 22,4 міс.

При  $T_4N_1M_0$  однорічна виживаність становить 52 %, 3-річна — 24 %, 5-річна — 17 %. Медіана виживаності — 12 міс.

При  $T_4N_1M_1$  однорічна виживаність становить 37 %, 3-річна — 7 %, 5-річна — 3 %. Медіана виживаності — 6,6 міс.

Медіана виживаності після паліативних операцій становить 4,7 міс.

### 13.3. РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

У структурі онкозахворюваності колоректальний рак посідає 2-е місце серед найпоширеніших пухлин, а в окремих регіонах він упевнено лідирує. У 2009 р. у світі було зареєстровано близько 1 млн 200 тис. осіб, які вперше захворіли на рак товстої кишки, з них приблизно 50 % (по 600 тис.) припадає на рак ободової і прямої кишки.

Прийнято вважати, що ризик розвитку колоректального раку у європейській популяції становить 4–5 %, а це означає, що впродовж життя одна людина із 20 занедужує на рак цієї локалізації (В.В. Мартинюк, 2000). Щорічну смертність від колоректального раку визначають у 600 тис. випадків.

У світі налічується близько 3,5 млн хворих на рак товстої кишки, яких було виявлено впродовж останніх 5 років. При цьому показник захворюваності як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, продовжує підвищуватися. Максимальну захворюваність відзначено в США (штат Коннектикут) — 87,5 на 100 тис. населення, мінімальну — у Сенегалі (м. Дакар). Захворюваність в Україні становить 41 на 100 тис. і в абсолютних цифрах — майже 19 тис. нових випадків щороку, при цьому щорічний приріст у регіонах — 3–4 %. Усього хворих на колоректальний рак в Україні, що перебувають на різних етапах лікування і спостереження, близько 130 тис.

Підвищення показника захворюваності на рак товстої кишки впродовж останніх 20 років спостерігають повсюдно, більше у чоловіків. В Україні зростання захворюваності чоловіків за цей період становило 43 %, жінок — 31 %, захворюваність на рак ободової кишки у 1991 р. — 12, у 2000 р. — 18,8, у 2012 р. досягла 22,5 випадку на 100 тис. населення (однаково і в жінок, і в чоловіків).

Розвинені країни зазнають величезних економічних втрат через високий показник захворюваності на рак товстої кишки: нині в США вартість лікування хворих на колоректальний рак посідає 2-е місце, що становить 7,5 млрд доларів на рік.

Пухлини ободової і прямої кишки — одна з найчастіших причин смерті від раку: у світі у 2009 р. це спричинило смерть 593 тис. хворих. У США на 308 млн мешканців на рак цієї локалізації занедужує 145 тис. на рік, при цьому помирають 60 тис. хворих. Серед американців смертність від раку товстої кишки посідає 2-е місце, поступаючись лише смертності від раку легень. Аналогічні показники й у країнах Європейського Союзу: захворюваність становить 131 тис., смертність — 55 тис. Співвідношення летальності від раку ободової і прямої кишки приблизно рівнозначне.

Як і при інших солідних пухлинах, виживаність насамперед залежить від стадії захворювання, раннє виявлення пухлини супроводжується 15-разовим підвищенням показників виживаності порівняно з поширеними стадіями.

На пухлини ободової кишки припадає від 1/2 до 2/3 усіх випадків колоректального раку, причому в 35–37 % випадків вони локалізуються у проксимальних відділах кишки і тому виявлення їх становить певні труднощі.

Локалізація злоякісної пухлини товстої кишки в різних її відділах:

- сліпа й висхідна ободова кишка — 25–28 %;
- поперечна ободова кишка — 9–10 %;
- низхідна ободова й сигмоподібна кишка — 34–36 %;
- пряма кишка й анальний канал — 17–19 %.
- інші локалізації — 7–9 %.



**Фактори ризику розвитку раку ободової кишки.** Рак ободової кишки (РОК) найчастіше виникає в осіб віком понад 50—60 років, максимум захворюваності припадає на вікові групи понад 70 років. Вважають, що 60—80 % пухлин товстої кишки зумовлені впливом канцерогенних факторів зовнішнього середовища, а 10—30 % — генетично детерміновані.

Нині розглядають такі основні фактори ризику розвитку РОК:

- вік понад 50 років;
- особливості харчування;
- генетичні синдроми:
  - дифузний сімейний поліпоз;
  - синдром Гарднера — Тернера;
  - синдром Пейтца — Єгерса;
  - хвороба Тюрка;
- попередні захворювання:
  - аденома ободової кишки;
  - виразковий коліт;
  - хвороба Крона ободової кишки;
  - раніше перенесений рак ободової кишки;
  - раніше перенесений рак жіночих статевих органів або грудної залози;
- наявність в анамнезі раку товстої кишки у близьких родичів.

*Вік* нині розглядають як один із важливих факторів ризику розвитку захворювання. Установлено, що після 40—45 років у майже здорового населення зростає кількість аденом і новоутворень товстої кишки. В осіб віком понад 40 років аденоми з'являються у 5—10 %, з віком частота їх підвищується. До 50—59 років аденоми реєструють у 34—35 % випадків.

Після 50 років ризик розвитку колоректального раку майже подвоюється кожні наступні 10 років. Тому в цей час практично всі програми скринінгу колоректального раку орієнтовані на обов'язкове обстеження населення віком понад 50 років, навіть без клінічних проявів дисфункції кишок.

*Особливості харчування* — причина 1/3 всіх пухлин людини і їх розглядають як один з основних факторів ризику розвитку і водночас можливої профілактики раку товстої кишки.

Підвищують ризик розвитку захворювання:

- надмірне споживання тваринних жирів і смаженого червоного м'яса;
- надмірне харчування і збільшена маса тіла, що перевищує нормальну на 30 кг;
- уживання алкоголю (у тому числі пива) щодня понад 50—60 мл;
- переважно білково-вуглеводна їжа з недостатнім вмістом клітковини.

Знижують ризик розвитку:

- споживання їжі з підвищеним вмістом рослинної клітковини;
- вітамін D;
- кальцій;
- вживання ацетилсаліцилової кислоти і нестероїдних протизапальних препаратів.

*Куріння* вірогідно не впливає на частоту виникнення пухлин товстої кишки, однак у кількох дослідженнях підтверджено зв'язок між тютюнопалінням і виникненням аденоматозних поліпів товстої кишки.

*Професійні фактори, що підвищують ризик розвитку захворювання:* ризик підвищений у працівників харчової, шкіряної, нафто- і вуглевидобувної промисло-

вості, осіб, що займаються обробленням м'яса, птиці і риби і приготуванням страв із них.

*Генетичні фактори ризику виникнення РОК.* На прикладі раку товстої кишки показано, що прогресивне накопичення ушкоджень в онкогенах і генах-супресорах призводить до малігнізації клітини. Для перетворення нормальної клітини на пухлинну необхідне ушкодження не менше ніж 4—5 генів.

Доведено, що 15—20 % хворих на колоректальний рак мають близьких родичів з такою само патологією. Спадковий рак товстої кишки включає такі форми: *спадковий неполіпозний колоректальний рак і спадковий рак товстої кишки на тлі сімейного аденоматозного поліпозу*. Крім того, є й інші спадкові передракові захворювання ободової кишки, що мають полігенне аутосомно-домінантне успадкування.

*Спадковий неполіпозний колоректальний рак (синдром Лінча)* становить від 5 до 10 % усіх випадків колоректального раку. Прийнято такі критерії цієї форми раку (так звані амстердамські критерії, 1991):

- наявність у родині не менше трьох близьких родичів, у яких морфологічно підтверджено діагноз раку товстої кишки;

- послідовне захворювання на рак двох поколінь родичів;
- хоча б один випадок виявлення захворювання в осіб віком до 50 років.

Спадковий неполіпозний колоректальний рак успадковується за аутосомно-домінантним типом, відрізняється раннім виникненням пухлини (у віці 40—44 роки) і множинним ураженням переважно правої половини товстої кишки. Причина розвитку цієї форми раку — мутація одного з генів: hMSH2 хромосоми 2p16, hM11 хромосоми 3p21, hPMS1 і hPMS2 хромосом 2q31 і 7q11, що беруть участь у підтриманні точності структури ДНК у процесі її реплікації.

При цьому синдромі може спостерігатися підвищений ризик розвитку й інших злоякісних пухлин: раку ендометрія, грудної залози, яєчників, шлунка, тонкої кишки, перехідно-клітинні пухлини нирок тощо.

*Спадковий колоректальний рак на тлі сімейного аденоматозу товстої кишки.* Сімейний аденоматоз виникає на тлі мутацій в APC гені, які у 95 % випадків призводять до розвитку раку зазвичай в осіб віком до 40 років. При цьому в 60 % випадків виникає рак товстої кишки, а в решти — рак тіла матки, грудної залози, шлунка. Синдром трапляється в одного на 8 тис. немовлят, уражує майже 50 % членів цієї родини і характеризується розвитком множинних аденом товстої кишки. Нерідко на тлі аденом розвивається первинно-множинний рак товстої кишки.

*Дифузний сімейний поліпоз (аденоматоз)* — один із найважливіших і частих факторів розвитку раку ободової кишки. Захворювання передається за аутосомно-домінантною ознакою і може уражувати кількох членів родини. Поліпи, що найчастіше виникають і клінічно виявляються у віці після 10—12 років, можуть уражувати не лише ободову кишку, а й інші відділи травного тракту. Дифузний сімейний поліпоз товстої кишки розглядають як *облігатний передрак*, який без лікування майже завжди призводить до малігнізації. Відповідно до моделі Фогельштейна для виникнення злоякісної пухлини товстої кишки необхідно 7—10 мутацій у трьох-чотирьох найважливіших генах: APC (5q), DCC/DPS/JV18 (18q), p53 (17p) й онкогені K-ras (12p). Висловлюють обґрунтовані припущення про стадійність розвитку аденом з подальшим перетворенням їх на рак на основі загальної генетичної схильності. Малігнізація поліпів у разі дифузного поліпозу переважно відбувається в осіб віком від 20 до 40 років, тобто набагато раніше, ніж

розвиток первинного раку товстої кишки, зумовленого іншими причинами. Лікування дифузного поліпозу лише хірургічне. Видаляють усі уражені поліпами ділянки товстої кишки, надалі ведеться постійне спостереження збережених її відділів. Близькі родичі хворих на дифузний сімейний поліпоз також підлягають динамічному спостереженню з обов'язковим застосуванням фіброколоноскопії.

У хворих на дифузний поліпоз (аденоматоз) трапляються кілька синдромів, що поєднуються з іншою патологією.

*Синдром Гарднера—Тернера* включає класичну тріаду: аденоматоз прямої кишки в поєднанні з доброякісними пухлинами кісток, м'яких тканин і шкіри.

*Синдром Пейтца—Егерса* характеризується поліпозом усього травного тракту з пігментацією губ і шкі. Поліпи при цьому — це справжні гамартоми.

*Хвороба Тюрка* — поєднання поліпозу товстої кишки й пухлин центральної нервової системи, передається за аутосомно-рецесивною ознакою.

Ризик розвитку колоректального раку при вищезазначених синдромах нижчий, ніж при дифузному сімейному поліпозі, але в кілька разів вищий, ніж у загальній популяції. Тому ці хворі потребують диспансеризації та щорічного обстеження з обов'язковою регулярною колоноскопією.

Вторинна профілактика генетично детермінованого раку товстої кишки полягає насамперед у диспансеризації осіб з високим ризиком виникнення пухлини. Для активного виявлення пацієнтів із зазначеними синдромами під час обстеження необхідно звертати увагу на пухлини шкіри і м'яких тканин (фіброми, ліпоми, лейоміоми, нейрофіброми), остеоми, пігментацію шкіри обличчя і губ, зміни форми пальців у вигляді барабанних паличок. Перелічені ознаки можуть свідчити про один зі згаданих синдромів, що супроводжується поліпозом товстої кишки і є підґрунтям для ретельного обстеження подібних пацієнтів. За сучасними баченнями, особи з високим ризиком розвитку спадкового раку товстої кишки мають підлягати генетичному тестуванню на виявлення мутацій у генах hMSH2 і hMLH1. У разі виявлення мутацій тестуванню підлягають родичі хворих з формуванням груп ризику і проведенням ретельного скринінгу з 20—35-річного віку.

**Захворювання, що передують раку ободової кишки.** *Аденоми ободової кишки* — одним з найсуттєвіших факторів ризику розвитку раку. Аденоми (поліпи) — це досить поширена патологія слизової оболонки кишок. Незважаючи на те що в експерименті доведено ймовірність розвитку раку товстої кишки на тлі незміненої слизової оболонки (К.М. Пожариский, 1978), більшість вітчизняних і зарубіжних авторів вважають, що РОК розвивається переважно з аденом. Тому необхідність хірургічного видалення аденоматозних поліпів ободової кишки з метою профілактики раку нині не викликає сумнівів, а виявлення подібних пацієнтів дає змогу зараховувати їх до групи підвищеного ризику розвитку раку товстої кишки.

Більшість дослідників вважають, що поліпи товстої кишки, особливо множинні, — це передракові захворювання. Поодинокі поліпи зазвичай перебігають без будь-яких симптомів і виявляють їх здебільшого випадково під час обстеження товстої кишки у зв'язку з дисфункцією кишок. Доведено, що з віком збільшується кількість поліпів, які локалізуються в проксимальних відділах ободової кишки.

Причини розвитку аденом товстої кишки досі остаточно не з'ясовано. Багато дослідників пов'язують це з повсюдним поширенням так званого західного раціону харчування, що включає велику кількість білка і тваринних жирів на тлі дефіциту рослинної клітковини.

Важливий чинник у розвитку раку товстої кишки — наявність у випорожненнях речовин, здатних ушкоджувати слизову оболонку кишки. Наприклад, надмірний вміст тваринного жиру підвищує вміст жовчних кислот, які мають структурну подібність до потенційно канцерогенних поліциклічних вуглеводнів.

Установлено, що ступінь глибини епітеліальної дисплазії в аденомі переважно відповідає її розмірам. У низці випадків у товщі аденоми можна виявити невеликі фокуси раку, що не поширюються на прилеглу слизову оболонку кишки.

*Найчастіші типи поліпів товстої кишки:*

- аденоматозні поліпи або аденоми;
- ювенільні поліпи;
- гіперпластичні поліпи.

*Аденоматозні поліпи* найбільше схильні до малігнізації. Частота малігнізації аденом зростає зі збільшенням частки ворсинчастого компонента: при тубулярних аденомах індекс малігнізації становить 4—5 %, при тубулярно-ворсинчастих — 22—24 %, а при ворсинчастих — 40—42 %.

Ризик розвитку малігнізації аденоми досить тісно пов'язаний з її розмірами. Перехід тубулярних аденом у тубулярно-ворсинчасті й ворсинчасті — це ймовірно етапний процес, який відбувається поступово протягом 3—5 років. Малігнізація потребує такого самого проміжку часу. Таким чином, трансформація тубулярної аденоми в рак може тривати від 10 до 15 років.

*Ювенільні поліпи*, на відміну від аденоматозних, вираженої тенденції до малігнізації не мають. Для них характерне превалювання процесів секреції слизу і значно менше виражена схильність до проліферації.

*Гіперпластичні поліпи* здебільшого невеликих розмірів (менше ніж 0,5 см); не всі розглядають їх як передракове захворювання. Однак гістологічно в 60—70 % випадків гіперпластичних поліпів ободової кишки виявляють елементи тубулярних аденом, що дає підстави розглядати їх як маркери аденоматозних поліпів, розташованих проксимальніше, і рекомендувати тактику їх активного видалення. Злоякісні пухлини ободової кишки у хворих на виразковий коліт визначають у 8—10 разів частіше, ніж у пацієнтів з іншими формами коліту (за винятком хвороби Крона), і у 20—30 разів частіше, ніж у загальній популяції. Тому хворих на виразковий коліт обов'язково зараховують у групу осіб підвищеного ризику. Варто зазначити, що РОК на тлі виразкового коліту розвивається в осіб молодшого віку, при цьому ризик розвитку пухлини зростає паралельно до тривалості коліту. Якщо в перші 10 років малігнізацію визначають в 1—6 % спостережень, то в разі 20—30-річного захворювання на виразковий коліт її частота підвищується до 10—35 %. Певне значення має також поширеність захворювання. При тотальних формах коліту рак проксимальних відділів ободової кишки визначають у 17—19 % випадків.

Діагностика колоректального раку, що виник на тлі виразкового коліту, ускладнюється тим, що пухлина розвивається під маскою коліту і не проявляється патогномонічними симптомами. У подібних випадках найефективніший метод діагностики — регулярні щорічні ендоскопічні дослідження з виконанням множинних біопсій слизової оболонки товстої кишки. За результатами досліджень деяких науковців, така тактика дає змогу виявляти у 30 % хворих на виразковий коліт ранні карциноми. Важливий морфологічний маркер розвитку раку товстої кишки при виразковому коліті — кишкова дисплазія, що розвивається навколо запального вогнища і згодом призводить до малігнізації.

*Хворобу Крона ободової кишки* (гранулематозний коліт) нині також розцінюють як фактор, що зумовлює розвиток РОК. Ступінь ризику розвитку раку зростає зі збільшенням тривалості хвороби Крона; при цьому пухлини розвиваються в осіб молодшого віку, часто локалізуються у проксимальних відділах ободової кишки і мають множинний характер. Розвиток малігнізації при хворобі Крона зумовлений імунodefіцитом і хронічним запаленням слизової оболонки товстої кишки.

Пацієнтів із хворобою Крона необхідно зараховувати до групи ризику і піддавати диспансеризації зі щорічним колоноскопичним дослідженням із полібіопсією слизової оболонки.

*Раніше перенесені пухлини товстої кишки, жіночих статевих органів і грудної залози, а також рак цих локалізацій у сімейному анамнезі* також вважають факторами ризику виникнення РОК. Зазначені фактори виявляють у 20–23 % хворих на рак товстої кишки.

Висока частота розвитку колоректального раку серед осіб із пухлинами репродуктивних органів, а також виявлення в клітинах слизової оболонки товстої кишки естрогенних і прогестинових рецепторів дають деякі підстави розглядати пухлини ободової кишки як гормонально залежні. Підтвердженням цього може бути факт зниження частоти раку товстої кишки в жінок, які регулярно вживають гормональні контрацептиви. Ця обставина дає змогу деяким авторам висловлювати припущення про можливе профілактичне призначення естрогенів у постменопаузальний період жінкам для зменшення ризику розвитку раку товстої кишки.

**Раннє виявлення, або скринінг раку ободової кишки.** На сьогодні для раннього виявлення, або скринінгу раку ободової кишки найчастіше застосовують гемокульт-тест і колоноскопію.

*Гемокульт-тест* — метод дешевий, доступний і простий, ґрунтується на дослідженні випорожнень на приховану кров. Основна передумова тесту така: і злоякісні, і доброякісні пухлини ободової кишки внаслідок звиразкування або (мікро)травматизації їхньої поверхні можуть кровоточити. Гемокульт-тест було запроваджено у Німеччині як обов'язковий стандартний метод масового обстеження населення на рак із січня 1977 р. Ефективність методу було перевірено на понад 80 тис. осіб, унаслідок чого його визнано методом скринінгу на приховану кров у випорожненнях. Серед формально здорового населення позитивний гемокульт-тест виявлено у 2–6 % обстежених, під час наступного їх обстеження РОК виявляють у 5–10 %, а залозисті аденоми — у 20–40 % випадків. Гемокульт-тест і сучасні тести (FOB Yold Test, Immunological faecal occult blood test (iFOBT)), дають максимальну діагностичну інформацію.

Для ефективнішого скринінгу на виявлення РОК варто проводити цілеспрямоване обстеження у групах ризику. Підставою для зарахування в ці групи можуть бути:

- вік понад 50 років;
- хронічний коліт, у тому числі неспецифічний;
- сімейний поліпоз товстої кишки;
- перенесені раніше операції з приводу раку товстої кишки і грудної залози;
- аденоми прямої і ободової кишки в анамнезі;
- поодинокі й групові поліпи товстої кишки.

У разі позитивного гемокульт-тесту хворий підлягає клінічному й інструментальному обстеженню.

Для скринінгу, діагностики й диспансерного спостереження хворих із групи підвищеного ризику розвитку раку товстої кишки пропонують визначати групу онкомаркерів: РЕА, карбогидратні антигени СА 19—9, СА 242,  $\alpha$ -фетопротейн.

Для того щоб гемокульт-тест був імовірно позитивним, добова втрата крові має становити не менше ніж 20 мл.

Недоліки гемокульт-тесту:

- низька специфічність (частота псевдонегативних відповідей за наявності раку може становити 50 %, а при аденомах — 70 %);
- у 50—75 % випадків тест буває псевдопозитивним;
- пухлини й поліпи діаметром менше ніж 1—2 см важко виявити за допомогою цього тесту;
- пухлини, розташовані в лівих відділах ободової кишки, виявляють легше, ніж ті, що розміщені в її правій половині;
- пухлини, що час від часу кровоточать, можуть давати псевдонегативні результати проведення тесту.

Тому для підвищення інформативності гемокульт-тесту рекомендовано дотримуватися таких правил:

- виконання не менше двох проб упродовж трьох днів;
- вилучення з дієти яловичини й овочів з високою пероксидазною активністю (редис, хрін, цвітна й звичайна капуста, томати, огірки, гриби, артишоки);
- вилучення препаратів, що містять залізо;
- вилучення високих доз аскорбінової кислоти (імовірний псевдонегативний результат).

У США виконано понад 10 контрольованих рандомізованих досліджень, що продемонстрували ефективність гемокульт-тесту і його вплив на зниження показників захворюваності й смертності при раку товстої кишки. У разі проведення щорічного скринінгу з використанням гемокульт-тесту показник смертності від РОК можна знизити на 30 %. Американське протиракове товариство й Американська асоціація лікарів рекомендують застосовувати цей тест в осіб віком понад 50 років, у яких немає факторів ризику розвитку раку товстої кишки, і в осіб віком понад 40 років з факторами ризику.

Обстеження осіб із позитивним гемокульт-тестом значно підвищує частоту виявлення аденом і пухлин товстої кишки на ранніх стадіях. Економічні переваги цього методу скринінгу ілюструє приклад США: тотальна колоноскопія кишки коштує 1300 доларів США, сигмоїдоскопія — 325, проведення гемокульт-тесту — лише 15 доларів.

*Сигмоїдоскопія і колоноскопія.* У разі використання сучасних гнучких сигмоїдоскопів завдовжки 60 см вдається виявити 55 % аденом і карцином сигмоподібної і прямої кишки. Чутливість методу становить 85 %, що дає змогу застосовувати сигмоїдоскопію як метод скринінгу. За допомогою цього методу вдається виявити в середньому одну карциному на 450 осіб, яких охопили скринінгом. При цьому близько 80 % пухлин виявляють на ранній стадії, що дає можливість досягти 5-річної виживаності близько 90 % пацієнтів. За даними американських учених, щорічна колоноскопія дає змогу знизити показник смертності від колоректального раку на 25—33 %. Відповідно до рекомендацій Американської асоціації лікарів сигмоїдоскопію необхідно проводити кожні 3—5 років, починаючи з 50-річного віку, особам, у яких немає скарг на дисфункцію кишок.

*Колоноскопія і рентгенологічне дослідження товстої кишки* — кращі й точніші методи скринінгу, ніж гемокульт-тест і сигмоїдоскопія. Однак більша складність і висока вартість суттєво обмежують можливість застосування цих методів для масового скринінгу. Тому багато фахівців рекомендують обмежитися проведенням їх напередодні серед осіб із груп високого ризику розвитку раку й аденом ободової кишки віком понад 50 років.

Різні методи скринінгу рекомендовано застосовувати з різною періодичністю залежно від ступеня ризику. Відповідно до рекомендацій Американської академії сімейних лікарів вважають, що проводити гемокульт-тест серед осіб віком понад 50 років, у яких немає факторів ризику розвитку колоректального раку, достатньо один раз на рік. Особам цієї групи виконувати сигмоїдоскопію гнучким сигмоїдоскопом рекомендовано кожні 3—5 років. Рентгенологічне дослідження товстої кишки з подвійним контрастуванням потрібно здійснювати кожні 5—10 років або кожні 10 років виконувати колоноскопію.

Скринінг серед осіб із груп ризику необхідно розпочинати в більш ранньому віці залежно від індивідуального ризику розвитку раку. Пацієнти з високим ризиком, наприклад, у разі спадкового несполіпозного колоректального раку або сімейного дифузного поліпозу потребують генетичного обстеження і проведення більш інтенсивного скринінгу, починаючи з 35—40-річного віку. Ендоскопічні дослідження подібним пацієнтам необхідно виконувати щороку.

Розроблення альтернативних методів скринінгу, що ґрунтується, наприклад, на створенні різних запитальників або комп'ютерних програм для виявлення «кишкових скарг», поки не дало наслідків, оскільки значущість інших факторів ризику, окрім згаданих, досі не встановлено.

Проте нині активно ведеться пошук різних молекулярних і комп'ютерних технологій скринінгу, що можуть стати альтернативою колоноскопії та рентгенологічному дослідженню товстої кишки. Як приклади можна навести КТ і МРТ, за допомогою яких вдається отримати об'ємне зображення ободової кишки. Широке застосування цих методик для проведення скринінгу стримує їх висока вартість.

**Макроскопічні форми росту РОК.** Розрізняють екзофітну (переважно в правій половині), ендофітну (переважно в лівій половині) і змішану макроскопічні форми росту РОК.

*Екзофітний рак* росте в просвіт кишки. Пухлина піднімається над рівнем слизової оболонки у вигляді різних за зовнішньою формою утворень. Виділяють такі різновиди екзофітного раку:

- поліпоподібна пухлина — розташовується на одній зі стінок кишки у вигляді одного або кількох великих малігнізованих поліпів, верхівка й тіло поліпа часто вкриті виразками, а слизова оболонка біля основи залишається нормальною;
- вузлова пухлина — розміщена на одній зі стінок, випинається в просвіт кишки, поверхня пухлини часто вкрита виразками — під час росту пухлини утворюється кратероподібна виразка;
- ворсинчасто-папілярна пухлина — на широкій або вузькій ніжці, від якої розростаються стебла у вигляді цвітної капусти.

Пухлина здебільшого має широку основу, чітко відмежовану від слизової оболонки нормальної будови. Зазвичай пухлина не поширюється всією окружністю і тому до повної кишкової непрохідності призводить рідко.

*Ендофітний рак* росте переважно в товщі стінки кишки, поширюючись здебільшого в поперечному напрямку. Стінки кишки стають товщими, просвіт звужується. Ця форма раку часто призводить до кишкової непрохідності. Розрізняють дві форми ендофітного раку:

- виразкова — слизова оболонка швидко залучається до процесу, цілість її порушується, утворюється виразкова поверхня;
- інфільтративна форма — пухлина поширюється переважно в підслизовому і м'язовому шарах, а потім уже інфільтрується і руйнується слизова оболонка. Пізніше до процесу залучаються усі шари кишкової стінки із циркулярним звуженням просвіту кишки. Потім пухлина поширюється на прилеглі тканини й органи.

Частота ураження раком різних відділів ободової кишки неоднакова. Вплив місцевих чинників — застій випорожнень у фізіологічних звуженнях і вигинах товстої кишки, сформованість калових мас — призводить до того, що кількість хворих на рак лівої половини ободової кишки збільшується переважно внаслідок ураження сигмоподібної кишки. Ураження правої половини ободової кишки зазначають у 21,5—35,5 % хворих, сигмоподібної — у 42,3—59,6 %.

**Метастазування.** Основний шлях метастазування РОК — лімфогенний. Регіонарні лімфатичні вузли для ободової кишки — це надободові (біля краю кишки), навколоободові — біля периферичних судинних аркад, проміжні — вздовж гілок ободових артерій. Головні вузли розташовані біля кореня брижі кишки й біля нижньої порожнистої вени.

У разі блокади регіонарних лімфатичних вузлів пухлинними клітинами розвивається обхідне й ретроградне поширення лімфи, при цьому метастази виявляють за межами регіонарної зони — біля заочеревинних, клубових, пахвинних, надключичних лімфатичних вузлів тощо.

Кровоносними судинами (гематогенно) пухлинні клітини з первинного вогнища можуть потрапляти в печінку, легені, кістки, інші органи й тканини, зумовлюючи розвиток віддалених метастазів.

**Класифікація і стадіювання.** Визначення стадії онкологічного захворювання — надзвичайно важливий момент діагностики, тому що дає змогу планувати адекватне лікування і на основі загальноприйнятих критеріїв проводити вивчення, порівняння і статистичне оброблення (епідеміологія, аналіз результатів лікування, прогностичні чинники тощо) клінічного матеріалу.

Анатомічну класифікацію стадій раку ободової та прямої кишки показано на мал. 13.

Існує кілька класифікацій раку ободової кишки: класифікація TNM, класифікація Duke's (більше поширена в Північній Америці і Європі) і класифікація Astler-Coller.

#### **Класифікація Duke's (1940)**

Стадія А — пухлина обмежена стінкою кишки.

Стадія В — пухлина поширюється на прилеглі тканини без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

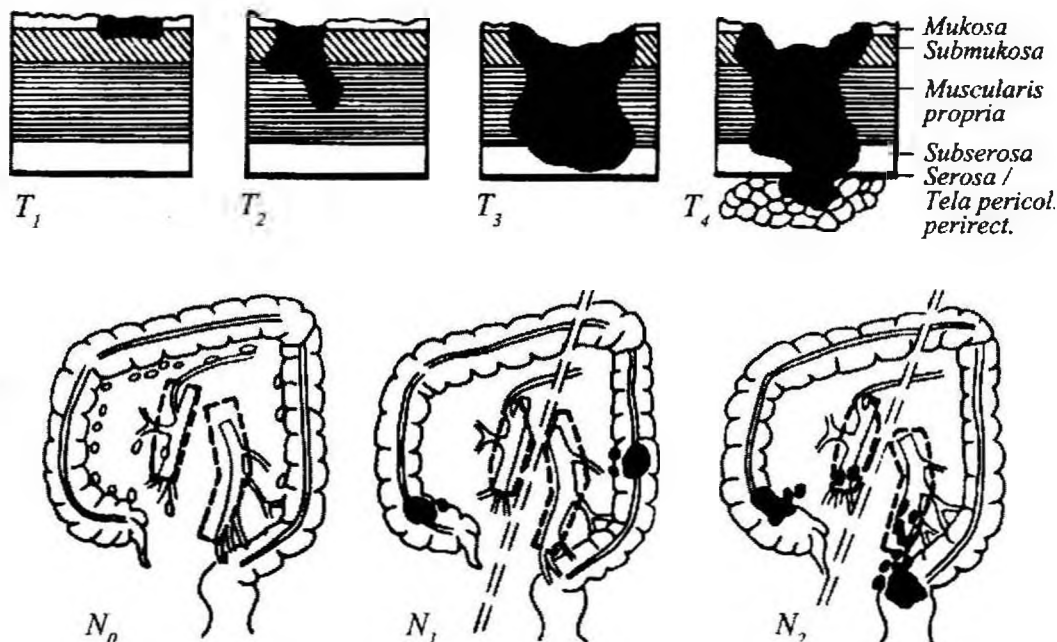
Стадія С — будь-яка пухлина з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли.

#### **Класифікація Astler-Coller (1954):**

А — пухлина проростає слизову оболонку кишкової стінки.

В<sub>1</sub> — пухлина проростає м'язову оболонку кишкової стінки.





Мал. 13. Анатомічна класифікація стадій раку ободової та прямої кишки

$T_2$  — пухлина проростає серозну оболонку кишкової стінки.

$C_1$  — пухлина проростає м'язову оболонку кишкової стінки з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли.

$C_2$  — пухлина проростає серозну оболонку кишкової стінки з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли.

$D$  — пухлина будь-яких розмірів з віддаленими метастазами.

### Класифікація раку ободової і прямої кишок за системою TNM (6-е видання, 2002)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| $T_1$ | Підслизовий прошарок                                                 |
| $T_2$ | М'язова оболонка                                                     |
| $T_3$ | Субсерозний прошарок, неперитонізовані ділянки ободової/прямої кишки |
| $T_4$ | Вісцеральна очеревина/інші прилеглі органи та структури              |
| $N_1$ | Уражені 1—3 регіонарних лімфатичних вузли                            |
| $N_2$ | Уражені 3 регіонарних лімфатичних вузли і більше                     |
| $M_0$ | Відсутні віддалені метастази                                         |
| $M_1$ | Є віддалені метастази                                                |

## Групування за стадіями

|             |                                 |                |                |
|-------------|---------------------------------|----------------|----------------|
| Стадія 0    | T <sub>0</sub>                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія I    | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIА  | T <sub>3</sub>                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIВ  | T <sub>4</sub>                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIА | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIВ | T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIC | Будь-яка T                      | N <sub>2</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV   | Будь-яка T                      | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Гістологічна класифікація раку ободової кишки (ВООЗ, 1973).**

Злоякісних пухлин ободової кишки епітеліоїдного походження (аденокарциноми) — 95—98 %, на саркому припадає не більше ніж 1—2 %. Сучасна гістологічна класифікація виділяє такі морфологічні форми РОК:

- аденокарцинома (90—95 %);
- слизова аденокарцинома;
- перснеподібно-клітинна карцинома;
- плоскоклітинна карцинома;
- залозисто-плоскоклітинна карцинома;
- недиференційована карцинома;
- некласифікована пухлина.

Крім того, пухлини вирізняються за ступенем диференціювання, визначення якого має важливе прогностичне значення.

**Клінічна картина.** Клінічні прояви РОК різноманітні і залежать від локалізації, ступеня поширеності й форми росту пухлини.

У ранній стадії РОК перебігає безсимптомно без будь-яких специфічних проявів і може супроводжуватися лише незначними неперіодичними кровотечами, зумовленими утворенням виразок або травматизацією поверхні пухлини. Пухлину можна виявити лише випадково або під час цілеспрямованого ендоскопічного дослідження. Будь-які лабораторні методи доклінічної діагностики, зокрема визначення пухлинних маркерів, щодо раннього раку товстої кишки на сьогодні не розроблено.

Симптоми захворювання здебільшого з'являються тоді, коли величина пухлини призводить до порушення функції (прохідності) кишки або пухлина поширюється на прилеглі органи й тканини, тобто в стадії місцево-поширеного пухлинного процесу.

**Наявність крові у випорожненнях** — один із найчастіших симптомів РОК. Унаслідок розпаду пухлини і травматизації її поверхні кровотеча може з'явитися у досить ранній стадії і найчастіше буває першим симптомом захворювання. Макроскопічно товстокишкову кровотечу виявляють у вигляді домішок крові у випорожненнях: у разі кровотечі із проксимальних відділів товстої кишки кров темна, з дистальних — переважно яскраво-червона.

У разі поширеного пухлинного процесу внаслідок хронічної кровотечі з пухлини, що розпадається, і розладів кровотворення, зумовлених пригніченням мікрофлори товстої кишки й порушеннями балансу вітамінів і мікроелементів, розвивається *анемія*.

Унаслідок звуження просвіту кишки розвивається клінічна картина *кишкової непрохідності*, спочатку компенсованої, потім — декомпенсованої: погіршення апетиту; здуття живота, що супроводжується боєм; закрепи, що змінюються проносами (під впливом мікрофлори вище від місця звуження розвиваються процеси гнильного бродіння, зумовлюючи розрідження калових мас); у разі повної непрохідності з'являються нудота, блювання, сухість у роті, спрага — ознаки інтоксикації, що свідчать про її розвиток.

*Біль*, переважно помірний і непостійний, з'являється у разі виникнення функціональних ускладнень, ураження прилеглих органів і розвитку віддалених метастазів.

*Гіпертермія* часто супроводжує поширений РОК у тих випадках, коли внаслідок проростання пухлиною стінки кишки розвивається параколічний інфільтрат або абсцес.

Залежно від поєднання симптомів і особливостей клінічного перебігу захворювання у практичній діяльності зручно розрізняти клінічні форми РОК (А.М. Ганічкін, 1970), які (це варто пам'ятати) більш характерні для поширеного пухлинного процесу.

**1. Токсично-анемічна форма.** Трапляється здебільшого при раку правої половини товстої кишки і становить у середньому 11,5 % випадків. Анемію супроводжують зниження працездатності, швидка втомлюваність, блідість шкірних покривів, субфебрильна температура тіла.

Розвиток анемії при РОК може бути зумовлений такими причинами:

- гостра або хронічна кишкова кровотеча;
- хронічні запальні процеси;
- пригнічення еритропоезу внаслідок низького рівня еритропоетину (нирково-печінкова недостатність, продукування пухлиною пухлинонекротизувального фактора або інтерлейкіну-1);
- порушення метаболізму заліза внаслідок продукування пухлиною низки цитокінів;
- пухлинна інфільтрація кісткового мозку.

Всмоктування продуктів розпаду пухлини через змінену стінку кишки призводить до розвитку інтоксикації. У деяких хворих підвищується температура тіла. Гемостимулювальна терапія може давати короточасний ефект, але це не повинно заспокоювати лікаря. Такого хворого потрібно тримати під наглядом до повного з'ясування причин анемії.

Слід звернути особливу увагу на диференціальну діагностику анемії в разі кровоточивого геморою. У подібних випадках, а тим паче за підозри на рак товстої кишки, показана тотальна колоноскопія (у крайньому разі — іригоскопія), тому що наявність геморою в жодному разі не виключає наявності раку.

**2. Ентероколітичну форму** визначають у 28,9 % випадків. Характерні проноси або закрепи, чергування їх, здуття або бурчання в животі, патологічні виділення з ануса (слизисті, гнильні, кров'яністі) унаслідок приєднання запалення, розвитку процесів гнильного бродіння, посилення кишкової секреції. Закрепи при раку товстої кишки стійкі, тривалі, їх важко усунути, можуть тривати кілька днів або навіть тижнів. Пронос, що змінив закрепу, супроводжується рясним відходженням смердючих рідких калових мас. Хворих турбує здуття живота, тупий, розлитий, ниючий біль. Таким хворим нерідко ставлять різні діагнози — коліт, ентерит, ен-

тероколіт. При цій формі раку переважною локалізацією пухлини є ліва половина ободової кишки.

3. *Диспептична форма* становить близько 8,1 % випадків. Для неї характерні ознаки шлункового дискомфорту. З'являється нудота, втрачається апетит, виникають відчуття важкості й здуття у надчеревній ділянці, відрижка, зригування, періодичне блювання. Пізніше з'являється біль у животі, переважно у верхньому відділі. Діагностика диспептичної форми РОК складна, проте про можливість цього варіанта клінічного перебігу необхідно пам'ятати і з появою диспептичних розладів потрібно виконувати дослідження товстої кишки.

4. *Пухлинну форму* визначають у 5,2 % хворих у разі ураження рухливих ділянок кишки, вкритих з усіх боків очеревиною. Пальпаторно діагностують рухливу або нерухливу, переважно невеличку щільну пухлину. Інших симптомів може не бути.

5. *Обтураційну форму* діагностують у 13,8 % хворих, здебільшого у разі локалізації в лівій половині ободової кишки. Ця форма почасти зумовлена анатомо-фізіологічними особливостями цього відділу кишки і переважно ендофітним ростом пухлини, що вже на ранній стадії може призвести до звуження просвіту кишки з подальшим застоєм кишкового вмісту і розвитком кишкової непрохідності.

Обтурація товстої кишки пухлиною може супроводжувати будь-яку іншу клінічну форму раку. Але оскільки при обтураційній формі на перший план виступають явища кишкової непрохідності, її виділено в самостійну. Слід зазначити, що обструкція товстої кишки як самостійний фактор прогнозу погіршує віддалені наслідки на 15—20 %.

6. *Псевдозапальну форму* визначають в 11,7 % випадків, вона зумовлена розвитком вогнищ периколічного запалення (інфільтрати, абсцеси) внаслідок пухлинної перфорації стінки кишки й виходу мікрофлори в прилеглі тканини. Симптоми запалення у черевній порожнині можуть супроводжувати ознаки подразнення очереви, напруження м'язів передньої черевної стінки, з'являються висока температура тіла і відповідні зміни в крові. Серед початкових ознак, що передують клінічній картині запального процесу, виділяють біль у животі, переважно тупий, помірний, але з постійним наростанням інтенсивності. Симптоматика часом може нагадувати холецистит, цистит, пієлонефрит, аднексит, гострий апендицит.

7. *Випадки, що не класифікуються*, визначають у 20 % хворих на РОК. За цієї форми немає органної специфічності. Цю форму захворювання можна встановити лише в разі ретельного вивчення симптомів у динаміці з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей різних відділів ободової кишки.

**Ускладнені форми РОК.** Залежно від розвитку клінічної картини всі випадки РОК можна розподілити на дві групи: з неускладненим і ускладненим перебігом захворювання. Ускладнені форми визначають у 40—84,8 % випадків, очевидно, що майже всі вони належать до поширеного пухлинного процесу. Однак у значної частини хворих клінічну картину захворювання можна спостерігати відразу з появи проявів його ускладнень (кишкова непрохідність, перфорація стінки, кишкова кровотеча, параколічний абсцес) без будь-якої вираженої попередньої симптоматики.

*Обтураційна непрохідність* — найчастіше ускладнення, яке спостерігають здебільшого при раку сигмоподібної кишки, оскільки її просвіт порівняно з іншими відділами менший, а калові маси, що проходять через її просвіт, досить

щільні. Окрім цього, у лівій половині ободової кишки локалізуються пухлини здебільшого ендоефітного росту, що швидше спричинює розвиток кишкової непрохідності.

При раку правої половини ободової кишки явища непрохідності зазвичай виникають при пухлинах великих розмірів, тому що пасаж рідкого кишкового вмісту зберігається навіть у разі звуження просвіту кишки до 0,8—1 см.

Провісниками кишкової непрохідності можуть бути напади болю у животі. Біль поступово стає тривалішим, до нього приєднуються порушення кишкової прохідності — закріп, пронос, здуття кишків, бурчання у животі, затримка випорожнень і газів. Спочатку локалізація болю відповідає розташуванню пухлини. Пізніше, зі збільшенням кишкової непрохідності, він стає нападоподібним, більше розлитим. Після нападу болю пацієнти відчувають посилений рух калових мас кишків. Окрім болю зазначають затримку випорожнень, газів, здуття живота, нудоту, блювання, пізніше — рясні рідкі смердючі випорожнення.

При пухлинах лівої половини товстої кишки появі клінічної картини передують чергування закріпів і проносів з рясними смердючими рідкими випорожненнями.

У 5,1—7 % випадків трапляється перфорація кишки переважно внаслідок розпаду пухлини. У разі вираженої кишкової непрохідності проксимальніше від пухлини (внаслідок збільшення діаметра кишки й розвитку трофічних порушень) може потоншуватися стінка кишки аж до розриву. Перфорацію також можуть зумовлювати калові камені і, як наслідок, розвиток пролежнів стінки кишки. Перфорація у вільну черевну порожнину призводить до перитоніту (обмеженого або розлитого), у прилеглий порожнистий орган — до формування внутрішніх нориць (товстокишково-шлункових, товсто-тонкокишкових, сечоміхурових тощо). Наявність перфорації стінки кишки погіршує результати виживаності в середньому на 10—15 %.

*Товстокишково-шлункова нориця* характеризується смердючою відрижкою з каловим запахом, розладами випорожнень після споживання рідкої їжі, появою у калі неперетравленої їжі.

*Товсто-тонкокишкові нориці* найчастіше призводять до розладів випорожнень і порушення засвоєння їжі залежно від рівня ураження тонкої кишки.

У разі проростання пухлини в черевну стінку та її розпаду утворюється зовнішня товстокишкова нориця. У випадку перфорації задньої стінки кишки може виникнути заочеревинна флегмона або абсцес.

У разі точкової перфорації стінки кишки, прикритої жировими підвісками, чепцем, тонкою кишкою, парієтальною або вісцеральною очеревиною тощо розвивається *параколічний абсцес*. Це ускладнення становить 0,8—35 % випадків. На думку більшості науковців, запалення навколо пухлини переважно розвивається у разі локалізації її в правій половині ободової кишки. Клінічна картина може бути подібною до такої гострого апендициту, апендикулярного інфільтрату, запалення придатків матки.

У 0,5—15 % випадків рак ободової кишки ускладнюється *кровотечею*, що рідко буває профузною. При раку правої половини ободової кишки — кровотеча темною кров'ю, рівномірно змішаною з каловими масами. При раку лівих відділів — кровотеча згустками темної крові й прожилками червоної крові на поверхні калових мас.

У 13—50 % випадків при раку ободової кишки розвивається *анемія*. У разі ураження раком правих відділів ободової кишки анемія настає значно частіше і її вважають патогномонічним симптомом пухлин цієї локалізації.

У більшості хворих з анемією задовго до розвитку больового синдрому і розладу дефекації з'являються ознаки порушення загального стану: підвищена втомлюваність, загальна слабкість, біль голови, погіршення апетиту, іноді субфебрильна температура тіла, запаморочення, нудота, зниження працездатності, нерідко зменшення маси тіла. Під час огляду привертає увагу блідість шкірних покривів, нерідко зменшена маса тіла.

**Діагностика.** Обстеження хворого з підозрою на РОК розпочинають зі збирання анамнезу, загального огляду, пальпації і перкусії. За допомогою цих простих і доступних методів можна отримати інформацію про первинне вогнище, стан органів черевної порожнини, периферичних лімфатичних вузлів тощо.

Найінформативнішою частиною обстеження є інструментальні і лабораторні методи діагностики.

### **Обстеження хворого з підозрою на пухлину товстої кишки**

Вивчаючи анамнез, необхідно з'ясувати:

- наявність у предків і найближчих родичів підтвердженого раку товстої кишки, поліпів або інших злоякісних пухлин;
- наявність у пацієнта хронічних (передракових) захворювань товстої кишки;
- наявність специфічних «кишкових» скарг.

*Огляд і клінічне обстеження:*

- огляд шкірних покривів і слизових оболонок;
- пальпація периферичних лімфатичних вузлів (надключичних, пахвових, стегнових, пахвинних);
- пальпація органів черевної порожнини в положеннях: на боці, на спині, на животі (асцит, гепатомегалія, пухлинні утворення тощо);
- перкусія й аускультация легень;
- пальцеве дослідження прямої кишки в положеннях на животі, на спині, під час натужування;
- у жінок — огляд грудних залоз і консультація гінеколога.

*Лабораторні дослідження:*

- загальний і біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня РЕА;

*Інструментальне дослідження*

Основними інструментальними методами дослідження є ендоскопічний (колоноскопія); рентгенологічний (іригоскопія, рентгенографія органів грудної клітки, КТ органів черевної порожнини і грудної клітки); ультразвуковий.

*Ендоскопічне дослідження* — найінформативніший метод діагностики пухлин товстої кишки, який дає змогу:

- візуально оцінити локалізацію і поширення пухлини в просвіті кишки;
- виконати прицільну біопсію пухлини;
- візуально оцінити і видалити невеликі за розмірами аденоми, не виявлені рентгенологічно.

За наявності крові в калі, особливо в разі супутнього кровоточивого геморою, обов'язково застосовують колоноскопію. Часом з деяких причин (анатомічні особливості, біль, відмова хворого тощо) колоноскопію виконати неможливо, у такому разі необхідна іригоскопія. Слід пам'ятати, що колоноскопія й іригоскопія з подвійним контрастуванням — методи, що доповнюють один одного.

*Рентгенологічне дослідження* товстої кишки за підозри на пухлину припускає виконання іригоскопії з тугим заповненням товстої кишки контрастною речовиною, ретельним дослідженням її внутрішніх контурів і виявленням так званих дефектів наповнення.

Інформативнішим методом вважають іригоскопію з подвійним контрастуванням, коли спочатку в просвіт кишки вводять барієву суспензію, а потім кишку роздувають повітрям. Цей метод дає змогу виявляти пухлини навіть невеликих розмірів.

Оглядову рентгенографію черевної порожнини застосовують зазвичай в ургентних ситуаціях (за підозри на кишкову непрохідність або перфорацію стінки кишки тощо).

**КТ** — інформативний метод для визначення поширеності пухлинного процесу, оскільки дає змогу оцінити:

- місцеве поширення пухлини, зокрема проростання її в прилеглі до кишки органи;
- віддалені метастази, стан заочеревинних і мезентеріальних лімфатичних вузлів, а також паренхіматозних органів.

Для підвищення чутливості КТ нині широко застосовують додаткове внутрішньовенне контрастування, особливо ефективне у разі дослідження паренхіматозних органів. За необхідності можна виконати лункційну біопсію органів черевної порожнини під контролем КТ.

**УЗД** черевної порожнини дає змогу отримати інформацію про стан печінки, нирок, підшлункової залози й заочеревинних лімфатичних вузлів. Слід зазначити, що УЗД менше чутливе порівняно з КТ, тобто частіше дає псевдопозитивні й псевдонегативні результати. Тому за змоги перевагу варто віддавати КТ.

*Рентгенографія органів грудної клітки* дає можливість оцінити стан органів грудної порожнини. Це обов'язкове дослідження незалежно від локалізації пухлини.

**Визначення пухлинних маркерів.** На сьогодні пухлинних маркерів, специфічних для колоректального раку, не знайдено. Підвищення рівня РЕА можна визначати не лише при раку товстої кишки, а й при пухлинах грудної залози, легень, підшлункової залози, яєчників, аденокарциномах інших локалізацій, а також у разі дисфункції печінки, при виразковій хворобі шлунка, кишковій непрохідності, обструкції жовчних шляхів. У цьому разі ступінь підвищення РЕА корелює не стільки з масою пухлини, скільки зі ступенем диференціювання пухлинних клітин, і в разі низькодиференційованих пухлин рівень РЕА може бути в нормі. Водночас високий вихідний рівень РЕА може бути непрямою ознакою несприятливого прогнозу, а його динаміка може слугувати одним із критеріїв ефективності лікування. Однак приблизно у 20 % хворих зниження рівня РЕА трапляється на тлі прогресування хвороби.

Іншими маркерами раку товстої кишки можна назвати СА19—9 і СА 50, що є досить інформативними в разі діагностики первинної пухлини, проте значення їх у ранньому виявленні рецидивів поки не доведено. Таким чином, на сьогодні вміст сироваткових маркерів не має самостійного значення у діагностиці й оцінюванні ступеня поширення раку товстої кишки; метод може бути використаний під час динамічного спостереження хворих і для оцінювання ефективності терапії.

**Радіоізотопне сканування скелета.** Під час обстеження первинного хворого виключення метастатичного ураження кісток є необхідним для ймовірного визна-

чення поширеності процесу. У разі виявлення вогнищ нагромадження ізотопу в кістках необхідно виконати рентгенографію підозрілих відділів скелета. Тільки після рентгенологічного підтвердження кістково-деструктивних змін вогнище вважають метастатичним. В іншому разі ці вогнища не враховують під час стадіювання процесу, однак вони залишаються підозрілими й потребують повторного сканування і рентгенографії через кілька місяців.

Оцінювання функціонального стану серцево-судинної і дихальної систем виконують за загальноприйнятими методиками для планування лікування, особливо, якщо передбачається хірургічне втручання.

**Лікування.** На сьогодні найоптимальнішою можна вважати таку схему лікування РОК з урахуванням ступеня поширеності пухлинного процесу, що відповідає сучасним стандартам лікування:

— *0 стадія* — вирізання пухлинного вогнища або поліпа в межах здорових тканин;

— *I стадія* — хірургічне лікування;

— *II стадія*:

- хірургічне лікування;

- ад'ювантна терапія у хворих із несприятливим прогнозом і високим ризиком розвитку рецидиву захворювання;

— *III стадія*:

- хірургічне лікування;

- ад'ювантна терапія;

— *IV стадія*:

- хірургічне лікування (видалення первинної пухлини або накладання обхідного анастомозу, якщо видалити пухлину неможливо; видалення ізольованих віддалених метастазів у печінку, яєчники, легені);

- хіміотерапія;

- променева терапія;

- симптоматичне лікування.

У багатьох великих онкологічних центрах накопичено величезний позитивний досвід комбінованої терапії РОК із застосуванням різних поєднань хіміопроменевої терапії у неоад'ювантному (передопераційному) і ад'ювантному (післяопераційному) режимах, однак на сьогодні немає однозначних рекомендацій щодо доцільності проведення передопераційної хіміопроменевої терапії у хворих на РОК, незважаючи на безліч публікацій, що свідчать про її ефективність. Безсумнівно, що з накопиченням клінічного матеріалу, зокрема з включенням багатоцентрових і кооперованих досліджень, можна буде однозначно розв'язати цю проблему.

**Хірургічне лікування РОК (історична довідка).** Хірургічне лікування залишається основним методом лікування хворих на РОК. Тактику лікування протягом усієї понад 180-річної історії її розвитку було спрямовано головним чином на усунення симптомів захворювання і зниження показника післяопераційної летальності.

Рівню сучасних вимог, безумовно, відповідають одномоментні хірургічні втручання за всіх локалізацій РОК. Багатомоментні операції застосовують лише за спеціальними показаннями в разі ускладненого перебігу захворювання. Із запровадженням ендоскопічної хірургічної техніки в деяких країнах при РОК, ускладненому непрохідністю, значного поширення набули двомоментні операції з виконанням у перший етап розвантажувальної ендоскопічної колостомії.



**Радикальне хірургічне лікування РОК (сучасні підходи й методи).** Основні принципи хірургічного лікування злоякісних пухлин ободової кишки можна сформулювати так:

- суворе дотримання принципів онкологічного радикалізму (в основу покладено два кардинальних положення — досить великий обсяг тканин, що видаляються, де можуть локалізуватися вогнища пухлинного росту, і прагнення до максимального запобігання дисемінації ракових клітин);
- забезпечення надійності оперативного втручання внаслідок застосування сучасних хірургічних методик;
- забезпечення якості життя хворих надалі і максимально можливе відновлення їхньої працездатності.

Недостатня радикальність хірургічного втручання — одна з причин виникнення метастазів і рецидивів, тому ефективність лікування визначають дотриманням раціональних меж резекції кишки й регіонарного лімфатичного апарату.

Результати досліджень частоти розвитку метастазів залежно від глибини інвазії пухлини в шари кишкової стінки дали змогу сформулювати поняття «ранній колоректальний рак» — пухлини в межах слизової оболонки без регіонарних метастазів ( $T_0N_0M_0$  —  $T_1N_0M_0$ ) — і обґрунтувати адекватність виконання в подібних випадках шадних хірургічних втручань. Значний накопичений досвід свідчить про те, що ендоскопічне видалення пухлини, оточеної межами слизової оболонки стінки кишки, дає можливість досягти цілком задовільних віддалених результатів із 5-річною виживаністю до 95 %.

Щодо всіх інших стадій РОК доводиться констатувати, що основний метод, який забезпечує стійке вилікування хворих на поширений РОК, — хірургічне втручання з дотриманням принципів онкологічного радикалізму, зональності й футлярності.

Операцію можна вважати радикальною лише в тому разі, якщо разом із досить широкою резекцією ділянки кишки, ураженої пухлиною, видаляють і зону можливого регіонарного метастазування, визначену в суворій відповідності до локалізації пухлини в товстій кишці. Лімфаденектомія — обов'язковий компонент радикальної операції, необхідний для стадіювання процесу і визначення тактики лікування. Водночас морфологічне дослідження операційного матеріалу має принципове значення, оскільки дає змогу оцінити справжню стадію поширення пухлинного процесу і радикалізм операції, а також визначити показання до проведення ад'ювантної терапії. У світлі сучасного бачення обов'язковому гістологічному дослідженню мають підлягати:

- первинна пухлина (з визначенням глибини інвазії в шари кишкової стінки);
- край резектованої кишки (проксимальний і дистальний);
- не менше ніж 12 вилучених регіонарних лімфатичних вузлів.

Необхідно зазначити, що імуногістохімічне дослідження вилучених лімфатичних вузлів дає змогу виявити мікрометастази в гістологічно інтактних лімфатичних вузлах у 14—16 % випадків, хоча прогностичне значення мікрометастазів поки не встановлене.

Нині ад'ювантну (хіміопроменеву) терапію вважають стандартною за наявності у хворого регіонарних лімфогенних метастазів. Тому для практичної онкології велике значення має чітке визначення зон лімфаденектомії залежно від локалізації пухлини, оскільки саме ця обставина зумовлює радикалізм і обсяг операції.

Теоретичне обґрунтування закономірностей лімфовідтоку має досить умовний характер. Це пояснюють тим, що в разі нормального лімфовідтоку досить часто групи лімфатичних вузлів уражуються метастазами послідовно, але під час блокування їх пухлинними клітинами напрямок відтоку лімфи може змінюватися аж до ретроградного. Окрім цього, досить часто визначають так звані “стрибальні” метастази у проміжній або базальній групах лімфатичних вузлів, при інтактних лімфатичних вузлах попереднього етапу — епіпараколічних. Тому поширена на сьогодні концепція «превентивної лімфаденектомії» передбачає як важливий компонент радикальної операції широку лімфодисекцію, що забезпечує гарантоване повне видалення усіх можливих для кожного конкретного випадку зон регіонарного метастазування.

З урахуванням закономірностей лімфогенного метастазування раку печінкового вигину адекватним хірургічним втручанням за такої локалізації необхідно вважати розширену правобічну геміколектомію з перев'язуванням і перерізанням біля основи клубово-ободовокишкової, правої ободовокишкової і середньої ободовокишкової артерій. Відповідно до порушення кровопостачання обсяг резекції включає 25—30 см клубової кишки, сліпий, висхідний, печінковий вигин і проксимальні 2/3 поперечної ободової кишки.

При пухлинах середньої частини поперечної ободової кишки необхідно виконати субтотальну колонектомію з перев'язуванням правої, середньої і лівої ободовокишкових артерій. Видаляють висхідну, поперечну ободову і низхідну ободову кишки, а також проксимальну частину сигмоподібної кишки. Після реверсії ілеоцекального кута і сліпої кишки формують цекосигмоанастомоз.

Рекомендована багатьма хірургами сегментарна резекція поперечної ободової кишки — не радикальна операція, її можна застосовувати лише за наявності протипоказань до субтотальної колонектомії внаслідок тяжкого стану хворого.

При раку лівого вигину ободової кишки видаляють дистальні 2/3 поперечної ободової кишки, низхідну ободову кишку і проксимальну частину сигмоподібної ободової кишки.

При раку низхідної ободової і сигмоподібної кишки необхідна лівобічна геміколонектомія з обов'язковим перев'язуванням і перерізанням нижньої брижової (мезентеральної) артерії біля її основи.

У разі локалізації пухлини в середній третині сигмоподібної кишки необхідно видалити всю сигмоподібну кишку. Багато науковців, посилаючись на значну надійність анастомозу між ободовою і прямою кишкою при пухлинах середньої третини сигмоподібної кишки, також рекомендують виконувати лівобічну геміколонектомію.

У разі локалізації пухлини в нижній третині сигмоподібної кишки більшу частину проксимального відділу кишки можна зберегти без шкоди для радикалізму операції, але верхня прямокишкова артерія потребує перев'язування, а корінь брижі сигмоподібної кишки необхідно видалити.

**Паліативне і комбіноване лікування.** Нині загальноприйнято, що віддалені метастази не повинні бути протипоказанням до паліативного хірургічного лікування РОК, у тому числі до видалення первинної пухлини, з таких причин:

- паліативне видалення первинної пухлини запобігає розвитку кишкової непрохідності, перфорації, кровотечі, інших тяжких ускладнень, що зумовлює надалі можливість і перспективність спеціального медикаментозного лікування;

- паліативна циторедуктивна операція зменшує об'єм пухлинної маси і сприяє підвищенню ефективності лікування медикаментами;
- паліативне видалення первинної пухлини дає змогу поліпшити якість життя хворих.

Збільшення можливостей сучасної медицини створило передумови для перегляду хірургічної тактики у разі поширених стадій РОК. Стали можливими й отримали повсюдне поширення так звані циторедуктивні операції, що припускають видалення віддалених метастазів (у печінці, яєчниках, легенях) одночасно з первинною пухлиною.

Доцільність виконання подібних операцій спирається на адекватну сучасну протипухлинну терапію. Хіміопроменева терапія після циторедуктивних операцій дає змогу підвищити 5-річну виживаність до 14—16 % зі збереженням прийнятної якості життя хворих.

При дисемінованих формах пухлинного процесу (канцероматоз очеревини, асцит, множинні метастази в лімфатичних вузлах) показані лише симптоматичні хірургічні втручання (різного виду колостоми й обхідні анастомози).

Окремо варто зупинитися на хірургічній тактиці при ускладнених формах раку ободової кишки. Тактику хірургічного лікування хворих із ускладненим колоректальним раком залежно від характеру ускладнень, поширеності пухлинного процесу і загального стану пацієнтів необхідно визначати з обов'язковою участю досвідченого онколога:

- у разі виражених явищ кишкової непрохідності й важкого загального стану хворого необхідно планувати двохетапні радикальні хірургічні втручання, починаючи із симптоматичних розвантажувальних операцій; у разі віддалених метастазів можливі паліативні резекції, а якщо їх виконати неможливо, — симптоматичні операції у вигляді колостом або обхідних міжкишкових анастомозів;

- у разі помірно виражених явищ кишкової непрохідності й задовільного стану хворого цілком виправдане прагнення виконати радикальне одноетапне хірургічне втручання або паліативну резекцію товстої кишки, можливість успішного хірургічного лікування в подібних випадках значно підвищується після неоад'ювантної терапії;

- у разі поєднання кишкової непрохідності із запальним процесом у зоні пухлини або кишковою кровотечею незалежно від ступеня вираженості явищ непрохідності і наявності інфільтрації пухлиною прилеглих тканин операціями вибору мають бути радикальні одноетапні й паліативні резекції товстої кишки; як і в попередньому випадку, неоад'ювантна терапія істотно підвищує шанси на успіх;

- у разі пухлинної перфорації товстої кишки з розвитком поширеного перитоніту, інфільтрації прилеглих тканин, важкого стану пацієнтів, наявності супутніх захворювань необхідно віддавати перевагу багатоетапним хірургічним втручанням, починаючи лікування із дренувальних і симптоматичних операцій на тлі медикаментозної і, зокрема, протипухлинної терапії;

- у разі перфорації пухлини товстої кишки з розвитком обмеженого перитоніту, незважаючи на віддалені метастази, доцільно виконати резекцію товстої кишки з подальшою ад'ювантною терапією;

- у разі перифокального запалення в зоні пухлини або кишкової кровотечі рекомендовано неоад'ювантну терапію з подальшою радикальною або паліативною резекцією товстої кишки. У подібних випадках високу ефективність показала

неoad'ювантна ендолімфатична антибіотикохіміотерапія, що дає змогу значно підвищити резектабельність.

Під час виконання ургентних радикальних операцій дуже важливо дотримувати принципів онкологічного радикалізму:

- попереднє (до мобілізації ураженої пухлиною кишки) лігування судин брижі товстої кишки;
- перев'язування стінки кишки товстою лігатурою проксимальніше й дистальніше пухлини;
- необхідність відступити від країв новоутворення не менше ніж на 10 см дистально і 30 см проксимально;
- обов'язкове виконання лімфаденектомії.

**Комбінована терапія.** У Західній Європі через активне проведення програм скринінгу до 2/3 хворих на РОК виявляють у резектабельних стадіях захворювання. Проте згодом близько 50 % із них гинуть унаслідок віддалених метастазів. Це свідчить про те, що на момент виявлення первинної пухлини у багатьох хворих уже є субклінічні мікрометастази, що на сьогодні виявити неможливо.

Теоретично доведено, що можливість метастазування пухлини з'являється з початком неоангіогенезу, коли вона досягає в діаметрі близько 1 мм і містить приблизно 1 млн пухлинних клітин. Висока ймовірність наявності віддалених метастазів у багатьох хворих на первинний РОК дає змогу висловити припущення, що до моменту початку хірургічного лікування захворювання найчастіше має системний характер.

На підставі цього можна зробити важливий практичний висновок, що адекватне лікування хворих із поширеним РОК потребує додаткового системного комбінованого лікування.

Оскільки вірогідні критерії наявності субклінічних мікрометастазів ще не розроблено, необхідно орієнтуватися на досить обґрунтовані фактори ризику, якими є:

- метастази у регіонарні лімфатичні вузли (N+);
- несприятливі морфологічні характеристики первинної пухлини (низьке диференціювання, інвазія і пухлинна емболія кровоносних судин тощо);
- підвищення рівня вмісту РЕА у сироватці крові через 4—5 тиж. після операції.

**Ад'ювантна хіміотерапія.** Необхідність доповнення хірургічного лікування системною ад'ювантною хіміотерапією стала очевидною ще в 50-ті роки минулого сторіччя, однак активно застосовувати її почали фактично лише на початку 90-х років.

За узагальненими даними міжнародної статистики, під час встановлення діагнозу хворих на рак товстої кишки розподіляють за стадіями: I — 15 %, II — 20—30 %, III — 30—40 %, IV — 20—25 %. Близько 50 % пацієнтів згодом можна зарахувати до групи хворих із дисемінованим пухлинним процесом, які потенційно потребують хіміотерапії, у тому числі при I стадії — 10 %, II — 30 %, III — 50 %, IV — 80—90 %.

Застосування ад'ювантної хіміотерапії (з літературних джерел) має такі переваги при (N+):

- знижується на 35—40 % ризик розвитку рецидиву захворювання;
- знижується на 22—33 % ризик смерті від РОК;
- підвищується на 12—15 % абсолютна виживаність хворих.

У Західній Європі і США близько 50 % хворих на РОК III стадії вже нині отримують після операції ад'ювантну хіміотерапію. Спираючись на спільну думку фахівців, ад'ювантну хіміотерапію необхідно розпочинати впродовж перших 5 тиж. після операції.

Значного поширення набули різні модифікації хіміотерапії, спрямовані на підвищення її ефективності. Зокрема, як показує досвід, ендолімфатична хіміотерапія із уведенням 5-фторурацилу в лімфатичні судини стегна у низці випадків виявляється ефективнішою, ніж системна в разі внутрішньовенного введення (Г.В. Бондар 1999). Особливо виражений ефект застосування ендолімфатичної хіміотерапії помічено в разі місцево-поширених і псевдозапальних форм пухлини. Про це свідчить той факт, що після 2–3 курсів неоад'ювантної ендолімфатичної антибіотикохіміотерапії багатьом хворим вдається виконати одномоментні операції із задовільними безпосередніми наслідками, чому сприяє і продовження ендолімфатичної хіміоантибіотикотерапії у ранній післяопераційний період.

Дуже перспективним і цікавим напрямком біотерапії раку ободової кишки вважають застосування моноклональних антитіл і інгібіторів тирозинкінази. У широку клінічну практику, переважно для лікування метастатичного колоректального раку, запроваджено моноклональні антитіла цетуксимаб, авастин, панітунімаб.

Останніми роками арсенал хіміопрепаратів, що дали ефект при лікуванні РОК, поповнився низкою нових цитостатиків: специфічним інгібітором тимідилат-синтетики — ралтитрексидом (томудекс), інгібітором топоізомерази I — іринотеканом (кампто), платиновим аналогом III покоління — оксалиплатином (елоксатин), селективним пухлино активувальним фторпіримідином — капецитабіном (кселодю) і комбінованим препаратом фторафуру й урацилу — УФТ. Нині ефективність цих препаратів активно вивчають і в монорежимі, і в різних комбінаціях.

Підсумовуючи дані літератури, можна дійти висновку, що ад'ювантна терапія показана всім хворим на РОК з регіонарними метастазами (N+), тому що дає можливість підвищувати показники загальної і безрецидивної виживаності.

Питання про доцільність проведення ад'ювантного лікування хворим без регіонарних метастазів (N<sub>0</sub>) вирішують індивідуально на підставі обліку несприятливих прогностичних ознак, якими можна вважати:

- молодий вік пацієнта;
- несприятливі прогностичні гістологічні ознаки (проростання стінки кишки, низьке диференціювання);
- непевність хірурга в радикальності втручання;
- підвищення рівня РЕА вище від норми через 4–5 тиж. після операції.

Щодо *неоад'ювантної терапії*, зокрема інтенсивного хіміопроменевого лікування, то на сьогодні накопичено великий клінічний досвід, що підтверджує перспективність цього методу терапії у лікуванні РОК, особливо місцево-поширених форм. Зокрема при застосуванні такого варіанта комбінованого методу лікування досягнуто поліпшення 5-річної виживаності на 14,5–18,7 %.

*Променева терапія* раку ободової кишки не належить до основних видів первинного лікування. У літературі є дані про окремі дослідження для зниження частоти місцевих рецидивів за допомогою інтраопераційного й післяопераційного опромінення хворих у разі проростання пухлини в прилеглі тканини й органи за наявності сумнівів хірурга в радикальності втручання. Результати цих досліджень

досить суперечливі, тому променеву терапію поки не можна рекомендувати як стандартний метод лікування. Проте в деяких дослідженнях зазначають, що рецидиви і метастази рідше розвиваються у хворих, яким до і після операції було проведено опромінення за різними методиками і варіантами порівняно з тими, хто отримав лише хірургічного лікування.

Нині променеву терапію досить широко рекомендують при РОК як симптоматичний і паліативний метод. Її проводять на гамматерапевтичних апаратах або лінійних прискорювачах із граничною енергією квантів 5 МеВ, середніми фракціями по 3 Гр до СВД 30—35 Гр.

Показання до застосування променевої терапії:

- неоперабельна первинна пухлина або місцевий рецидив;
- вогнищеві метастази в печінку, нирки, підшлункову залозу;
- метастази в парааортальні лімфатичні вузли;
- поодинокі метастази в легені;
- метастази в кістки з вираженим больовим синдромом.

**Наслідки лікування РОК.** Безпосередні наслідки хірургічного лікування РОК залежать насамперед від поширеності пухлинного процесу і віку пацієнта. Сучасні хірургічні методики дають змогу у спеціалізованих клініках, навіть після складних комбінованих втручань, підтримувати показник післяопераційної летальності на рівні 2—4 %. Значно змінилася структура післяопераційних ускладнень, неспроможність анастомозу стала вкрай рідкісним явищем, а на перший план виходять зумовлені віком і супутніми захворюваннями тромбоемболічні й серцево-легеневі ускладнення.

**Віддалені наслідки лікування** залежать від макроскопічної форми раку, стадії, гістологічної структури, ступеня диференціювання пухлини. Як і при інших солідних пухлинах, виживаність насамперед залежить від стадії захворювання, раннє виявлення пухлини супроводжується підвищенням показників виживаності у 15 разів порівняно з поширеними стадіями.

Ранній рак товстої кишки, що локалізується в межах слизової оболонки, — практично виліковне захворювання: 5-річна виживаність після ендоскопічного видалення пухлини перевищує 95 %.

Нині у розвинених країнах 5-річна виживаність хворих на РОК від моменту встановлення діагнозу не перевищує 50 %. Тривалість життя прооперованих хворих прямо корелює з поширеністю пухлини. Найкращі результати хірургічного лікування одержано у хворих із блюдцеподібним раком ободової кишки: 5-річна виживаність становить 92,5 %, 10-річна — 84,1 %; з ендофітним раком: 5-річна виживаність — 66,5 %, 10-річна — 52,2 %; при ураженні слизової оболонки й підслизового шару: 5-річна виживаність досягає 85,3 %, 10-річна — 77,4 %; у разі проростання всіх шарів — відповідно 62,8 і 59,5 %. У разі поодиноких метастазів у печінку (один-два вузли в частці) тривалість життя іноді досягає 7 років, але в середньому становить 30 міс. При множинних метастазах у печінку після паліативних операцій хворі живуть у середньому 7,6 міс., а максимально — до 14 міс.

**Диспансерне спостереження.** Основні завдання диспансерного спостереження (моніторингу) хворих на РОК після первинного лікування:

- своєчасне виявлення рецидиву захворювання (місцевого рецидиву або віддалених метастазів);

- раннє виявлення первинних метакронних пухлин ободової і прямої кишки (приблизно в 5 % хворих надалі розвиваються нові первинні пухлини в ободовій кишці і значно частіше — аденоматозні поліпи);

- раннє виявлення пухлин інших локалізацій (рак грудної залози, тіла матки або яєчників);

- коригування способу життя і післяопераційних функціональних порушень травлення.

Приблизно у 80 % випадків рецидиви й віддалені метастази пухлини з'являються в перші 3 роки після оперативного лікування, тому моніторинг хворих у цей час має бути особливо ретельним. Віддалені метастази при РОК найчастіше спостерігають у печінці, заочеревинних лімфатичних вузлах і легенях (38—60 %). Рутинне обстеження включає опитування хворого, клінічний огляд із пальпацією периферичних лімфатичних вузлів і живота, а також визначення у сироватці крові рівня РЕА. Вважають, що на основі визначення РЕА можна запідозрити розвиток рецидивів і метастазів РОК приблизно за 6 міс. до появи перших клінічних симптомів. Клінічно значущим вважають підвищення рівня РЕА в 3—4 рази, причому ступінь підвищення залежить від об'єму пухлинної маси в організмі. Клінічну значущість змін інших пухлинних маркерів у цей час нічим не підтверджено.

Є повідомлення про те, що швидке підвищення рівня РЕА — несприятлива прогностична ознака, тому після операції спочатку рекомендують визначати рівень РЕА щомісяця. Водночас деякі автори вважають, що такий інтенсивний моніторинг лише нервує хворого, оскільки РЕА не має 100 % чутливості і в третини хворих прогресування пухлини може не супроводжуватися підвищенням його рівня.

Питання про частоту і доцільність виконання в рамках моніторингу колоноскопії і/або іригоскопії з подвійним контрастуванням залишається спірним. На думку більшості фахівців, їх рекомендують робити кожні 2 роки.

Якщо ж ознак прогресування захворювання немає, необхідно продовжувати спостереження хворих із зазначеною частотою.

З появою рецидиву для визначення подальшої тактики потрібне ретельне дообстеження для встановлення стадії поширення пухлини. При цьому необхідно виконати рентгенографію грудної клітки, КТ черевної і грудної порожнини, а також сканування кісток. У разі поодинокого метастазу (у тому числі в печінці) слід обов'язково колегіально обговорити питання можливості хірургічного його видалення. У разі множинного ураження або наявності неоперабельних вогнищ вирішують питання про можливість хіміопроменевої терапії.

Якщо внаслідок ретельного обстеження ознаки пухлинного росту не виявлено, хворий підлягає ретельному спостереженню з повторним визначенням рівня РЕА через 1—2 міс. і обстеженням. Підвищення рівня РЕА без відповідного підтвердження прогресування пухлини з вогнищами, що визначаються (фізикальне обстеження, рентгенографія грудної клітки, УЗД черевної порожнини, КТ черевної порожнини, сканування кісток), не може бути показанням до проведення протипухлинного лікування.

**Профілактика.** *Первинна профілактика РОК*, зумовленого впливом факторів зовнішнього середовища (це 60—80 % захворювання), полягає насамперед в організації правильного харчування і способу життя: активний спосіб життя; помір-

не регулярне харчування; обмеження в раціоні жирної, гострої і подразливої їжі; відмова від куріння і надмірного вживання алкоголю; постійне споживання продуктів, що містять рослинну клітковину та вітаміни (овочі і фрукти), кисломолочних продуктів; профілактика закріпів.

На основі рандомізованого дослідження було доведено, що вживання кальцію карбонату призводить до зниження частоти аденом товстої кишки на 15–20 %. Це може бути пов'язано з прямою інгібувальною дією кальцію на проліферацію епітеліальних клітин. Вітамін D запобігає проліферації клітин, сприяє диференціюванню їх і є індуктором апоптозу. Регулярне вживання полівітамінів протягом 15 років знижує ризик розвитку карциноми товстої кишки на 75 %.

Антиоксиданти, що містяться в овочах і фруктах, можуть впливати на імунну відповідь і експресію генів.

Доведено, що замісна гормонотерапія у жінок постменопаузального віку знижує ризик розвитку раку прямої кишки на 19 %. Однак згадане рандомізоване дослідження з вивчення ефективності замісної гормонотерапії було достроково припинене через різке підвищення ризику розвитку раку грудної залози, серцево-судинних захворювань, інсульту і тромбоемболії.

Вживання ацетилсаліцилової кислоти і нестероїдних протизапальних препаратів не рідше ніж 16 разів на місяць (у дозі 300 мг) сприяє зниженню ризику розвитку колоректального раку на 50 % і зниженню показника смертності від нього — на 40 %.

*Вторинна профілактика раку товстої кишки*, зумовленого різними генетичними порушеннями й супутніми захворюваннями, полягає насамперед у диспансеризації і регулярному обстеженні осіб з високим ризиком виникнення пухлини. Для активного виявлення пацієнтів із передраковою патологією під час їх обстеження необхідно звертати увагу на наявність проявів синдромів Гарднера, Тюрка, Пейтца — Єгерса; пухлин шкіри і м'яких тканин (фібром, ліпом, лейоміом, нейрофібром), остеом, пігментації шкіри обличчя і губ, зміну форми пальців у вигляді барабаних паличок тощо. Перелічені ознаки можуть свідчити про наявність одного зі згаданих синдромів із поліпозом товстої кишки і є підставою для ретельного обстеження подібних пацієнтів. За сучасним уявленням, особи з високим ризиком розвитку спадкового раку товстої кишки потребують генетичного тестування. У разі виявлення сімейного поліпозу або поодиноких поліпів ободової кишки показане хірургічне лікування як метод профілактики розвитку раку.

Одним із методів вторинної профілактики РОК може бути широке застосування гемокульт-тесту. На думку більшості дослідників, гемокульт-тест — не лише єдиний метод скринінгу колоректального раку, а й досить ефективний спосіб зниження показника смертності від цього захворювання.

Те саме стосується регулярної щорічної колоноскопії, що дає змогу знизити показник смертності від колоректального раку на 25–33 %.

Результати широкої програми вивчення ефективності гемокульт-тесту в США, Європі і країнах Південно-Східної Азії засвідчили, що застосування його сприяло відчутному (на 14–18 %) зниженню показника смертності від раку товстої кишки у зв'язку з раннім виявленням захворювання.



## 13.6. РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

**Епідеміологія.** Рак прямої кишки (РПК) належить до найпоширеніших пухлинних захворювань людини. Щороку у світі на цю патологію занедужують 500—600 тис. осіб і показник захворюваності продовжує підвищуватися. Нині у світі живуть понад 3,5 млн хворих на РПК. У багатьох розвинених країнах показник захворюваності на РПК наближається до показника захворюваності на рак шлунка і навіть перевищує його. Водночас показник смертності, наприклад у США, майже в 4 рази вищий, що свідчить про гірші наслідки лікування при цій патології.

Щодо показника захворюваності, то розрізняють країни й регіони, де він дуже високий, — США, Канада, Англія, країни Північної Європи і Південно-Східної Азії, помірний — південь Європи, Австралія і низький — Африка.

РПК виникає переважно в осіб віком понад 40—60 років, максимум захворюваності припадає на вікові групи понад 70 років. Захворюваність у віковій групі 60—69 років досягає 330 випадків на 100 тис. населення і майже в 10 разів перевищує показник захворюваності у віці 40—49 років. Середній вік виникнення РПК — 60 років. В осіб із сімейним поліпозом товстої кишки і неспецифічним виразковим колітом РПК може розвиватися раніше.

Останні десятиріччя характеризуються неухильним підвищенням показника захворюваності на РПК. У США за частотою він посідає 2-е місце після раку шкіри. У європейських країнах 25—30 % усіх злоякісних пухлин травного тракту становить РПК.

В Україні РПК посідає 5-е місце в загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення з явною тенденцією до підвищення. У Донецькій області впродовж останніх 40 років показник захворюваності на РПК підвищився з 4 до 19,7 випадків на 100 тис. населення, при цьому виявляємість пухлин цієї локалізації в задавленій стадії все ще становить 50—70 %.

**Етіологія.** Вважають, що 60—80 % пухлин товстої кишки зумовлені впливом канцерогенних факторів зовнішнього середовища, а 10—30 % генетично детерміновані. Водночас розглядають такі основні фактори ризику розвитку РПК:

- вік понад 50 років;
- особливості харчування;
- генетичні фактори (дифузний сімейний поліпоз; синдром Гарднера — Тернера; синдром Пейтца — Єгерса; хвороба Тюрка);
- попередні захворювання: аденоми ободової кишки; виразковий коліт; хвороба Крона; раніше перенесений рак ободової кишки, жіночих статевих органів або грудної залози;
- наявність в анамнезі раку товстої кишки в близьких родичів.

**Вік** — один із важливих факторів ризику розвитку РПК. Після 40—45 років зростає кількість аденом і доброякісних новоутворень товстої кишки, що є передраковими захворюваннями. Тому нині всі програми скринінгу РПК орієнтовані на обов'язкове обстеження населення віком понад 45—50 років навіть за відсутності клінічних проявів дисфункції кишечника.

**Особливості харчування** — причина 1/3 всіх пухлин людини і їх розглядають як фактори ризику розвитку і водночас можливої профілактики РПК. Надмірне харчування й особливо споживання тваринних жирів значно підвищують ризик розвитку РПК.

Значний вміст у раціоні м'яса (особливо яловичини й свинини) і мала кількість клітковини і рослинних жирів прискорює ріст кишкових бактерій, що виробляють канцерогени. Цей процес здатні стимулювати солі жовчних кислот. Природні вітаміни А, С, D і Е інактивують канцерогени, а турнепс і цвітна капуста індукують експресію бензпірен-гідроксилази, здатної інактивувати поглинені канцерогени. Помічено різке зменшення випадків захворювання серед вегетаріанців.

Щоденне вживання понад двох порцій алкоголю (по 30 мл) підвищує ризик розвитку раку товстої кишки в 2 рази, а надмірне споживання пива особливо підвищує ризик виникнення РПК.

Знижують ризик виникнення раку прямої кишки:

- їжа з підвищеним вмістом клітковини;
- вітаміни А, С, D, Е;
- кальцій;
- ацетилсаліцилова кислота.

Висока частота колоректальних карцином серед працівників виробництв, пов'язаних із застосуванням азбесту, лісопилар.

*Генетичні фактори ризику виникнення РПК.* Установлено, що 15—20 % хворих на колоректальний рак мають близьких родичів з такою самою патологією. Спадковий РПК включає: спадковий непольпозний колоректальний рак і спадковий рак товстої кишки на тлі сімейного аденоматозного поліпозу. Існують також інші випадки сімейного колоректального раку, які мають полігенне аутосомно-домінантне спадкування.

Дифузний сімейний поліпоз (аденоматоз) — один з найбільш важливих і частих факторів розвитку РПК. Захворювання передається за аутосомно-домінантною ознакою і може уражувати кількох членів родини. Поліпи найчастіше виникають і починають клінічно проявлятися у віці понад 10—12 років і можуть уражувати не лише товсту кишку, а й інші відділи травного тракту.

*Інші фактори ризику розвитку РПК:*

- виразковий коліт, особливо панколіт, і захворювання із за давненістю понад 10 років (10 % ризик);
- хвороба Крона;
- рак або аденома товстої кишки в анамнезі;
- синдром поліпозу: дифузний сімейний поліпоз, поодинокі і множинні поліпи, ворсинчасті пухлини;
- рак жіночих статевих органів або грудної залози в анамнезі;
- синдроми сімейного раку;
- імунodefіцит.

## Класифікація раку прямої кишки за системою TNM

### Правила класифікації

Класифікацію застосовують тільки для раку. Повинно бути гістологічне підтвердження діагнозу.

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| T <sub>1</sub> | Підслизова оболонка |
| T <sub>2</sub> | М'язовий шар        |

|                |                                                                     |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| T <sub>3</sub> | Субсерозна оболонка, неперитонізовані ділянки ободової/прямої кишки |
| T <sub>4</sub> | Вісцеральна очеревина/інші прилеглі органи і структури              |
| N <sub>1</sub> | Менше 3 регіонарних лімфатичних вузлів                              |
| N <sub>2</sub> | Більше 3 регіонарних лімфатичних вузлів                             |

### Групування за стадіями

|             |                                 |                |                |
|-------------|---------------------------------|----------------|----------------|
| Стадія 0    | T <sub>is</sub>                 | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія I    | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIA  | T <sub>1</sub>                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIB  | T <sub>4</sub>                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIA | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIB | T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIC | Будь-яка T                      | N <sub>2</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV   | Будь-яка T                      | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

### Макроскопічні форми раку прямої кишки:

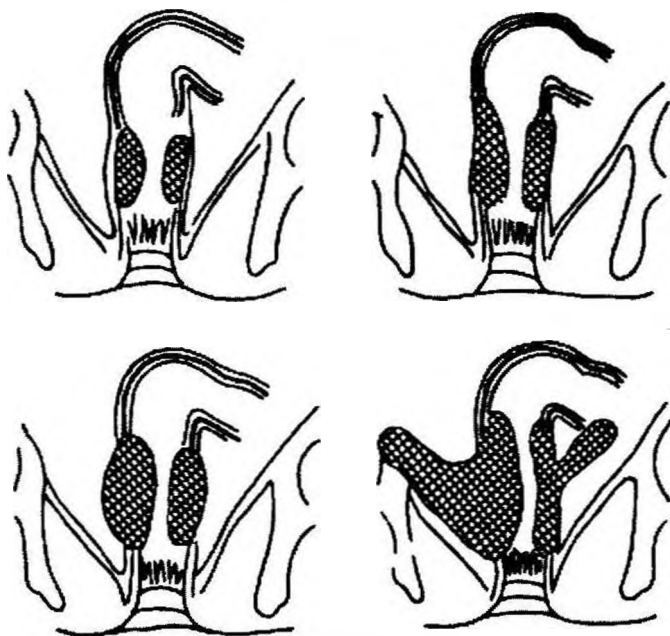
- екзофітна — пухлини, що ростуть у просвіт кишки (32,5 %), найчастіше локалізуються в ампулярному відділі прямої кишки;
  - блюдцеподібна (перехідна) — пухлини овальної форми з піднятими краями й плоским дном (49,5 %);
  - ендофітна — пухлини, що інфільтрують стінку кишки, без чітких контурів (21,6 %), здебільшого уражують супраампулярний відділ кишки.
- Схему росту пухлин прямої кишки показано на мал. 14.

### Гістологічна класифікація раку прямої кишки:

- аденокарцинома — 90—95 %;
- слизова аденокарцинома — 10 %;
- персеподібно-клітинна карцинома — 4 %;
- плоскоклітинна карцинома — 1—2 %;
- залозисто-плоскоклітинна карцинома — менше ніж 1 %;
- недиференційована карцинома — менше ніж 1 %;
- некласифікована карцинома — менше ніж 1 %.

**Метастазування.** Внутрішньостінкове поширення пухлини при РПК здебільшого відбувається у проксимальному напрямку (15 %), дещо рідше (6 %) — у дистальному. При екзофітних формах раку клітини поширюються на 40—45 мм від видимого краю пухлини. Пухлини супраампулярного відділу тривалий час ростуть у товщі стінки кишки, охоплюючи її циркулярно, надалі проростають у прилеглу клітковину, поширюються на стінки таза. У жінок уражуються задня стінка матки, піхва, крижі, у чоловіків — сім'яні пухирці, передміхурова залоза, сечовий міхур.

РПК активно метастазує лімфогенним і гематогенним шляхом. Регіонарні лімфогенні метастази при аденокарциномі виявляють у 50 % хворих, при слизовому раку — у 70 %, при недиференційованих пухлинах — у 82 % (Dukes, 1950). Прийнято розглядати два основних шляхи лімфовідтоку від прямої кишки:



Мол. 14. Схема росту пухлин прямої кишки

- пухлини, розташовані нижче 5—6 см від відхідника, метастазують за ходом середніх і нижніх прямокишкових судин у лімфатичні вузли задньої поверхні прямої кишки, крижові й підчеревні лімфатичні вузли; часом рак нижньоампулярного відділу може метастазувати вгору за ходом верхньої прямокишкової артерії;

- пухлини, розміщені вище 5—6 см від відхідника, метастазують за ходом верхньої прямокишкової і нижньої брижової артерій і далі у парааортальні лімфатичні вузли.

Гематогенні метастази раку прямої кишки найчастіше розвиваються у печінці й легенях.

**Клінічна картина.** Клінічна картина РПК залежить від локалізації та ступеня поширеності пухлини. На ранній стадії протягом тривалого часу (до 1,5—2 років) захворювання перебігає безсимптомно і може бути виявлено лише під час цілеспрямованого ендоскопічного дослідження.

У більшості пацієнтів (70—90 %) першим проявом захворювання бувають *патологічні виділення із прямої кишки* під час дефекації і псевдопозиви до відходження газів (так званий симптом псевдодруга). Виділення можуть бути слизистогнійними, але найчастіше кров'янисті у вигляді незміненої крові. Причиною виділень є виразка поверхні пухлини з розвитком запалення і кровотечі, тому поява явних домішок крові в калі найчастіше свідчить про екзофітний і недиференційований рак або поширений пухлинний процес. Спочатку кров виділяється у вигляді окремих прожилок на поверхні калу, потім з'являються рясні кров'янисті виділення, що передують акту дефекації (при геморої кровотеча зазвичай з'являється наприкінці акту дефекації у вигляді струменя).

На ранній стадії цілком можливі незначні кровотечі без видимих змін забарвлення калу, тому дослідження калу на приховану кров цілком обґрунтоване. Тривала втрата крові, навіть у невеликих кількостях, може призвести до розвитку анемії.

Інша група симптомів пов'язана зі звуженням просвіту і порушенням функцій прямої кишки. Спочатку це *закрепи, які змінюються на профузні проноси із смердючими випорожненнями*, зумовлені виникненням вище від місця звуження процесів гнильного бродіння, що супроводжуються підвищенням продукування слизу і розрідженням калових мас. У разі значного звуження і деформації просвіту кишки *кал може набувати характерної стрічкоподібної форми*. Подразнення стінки кишки пухлиною призводить до появи псевдопозивів — *тенезмів*, що супроводжуються виділенням мізерної кількості слизу або кров'янисто-гнійних випорожнень. Цей симптом переважно характерний для раку ректосигмоїдного відділу. Найвищий ступінь стенозу прямої кишки зі звуженням її просвіту до 8—10 мм супроводжується розвитком *кишкової непрохідності* (у 10—15 % хворих): припиняється відходження калу і газів, з'являються здуття нижніх відділів живота, переймоподібний біль у ділянці таза, згодом приєднуються нудота й блювання, розвивається інтоксикація.

*Біль* при РПК може бути різного характеру залежно від причини його виникнення:

- періодичний — відчуває після дефекації, пов'язаний з порушенням кишкової прохідності й переважно характерний для ректосигмоїдного раку;
- постійний помірний — іррадіює у крижі, більше характерний для пухлинного процесу, що поширюється на прилеглі тканини;
- біль у відхіднику під час акту дефекації характерний для нижньоампулярного раку.

*Субфебрилітет* (або рідше *гіпертермія*) супроводжує розвиток гнійно-запальних ускладнень, дисфункцію органів сечової системи і метастатичні ураження печінки.

Зміна загального стану: схуднення, загальна слабкість, погіршення апетиту, зниження працездатності тощо переважають при поширеному пухлинному процесі, зумовлені його ускладненнями або розвитком віддалених метастазів.

**Діагностика РПК** не складна, тому що він належить до візуальних пухлин і в 50—75 % випадків достатньо ректального пальцевого дослідження, щоб установити діагноз. Обстеження проводять у положенні хворого на спині, на животі і під час натужування, оцінюють поширеність пухлини в стінці кишки, глибину інвазії, наявність виразок, рухливість. Жінкам одночасно виконують вагінальне дослідження. Пальцеве дослідження передують ректороманоскопії.

Ендоскопічне дослідження включає ректороманоскопію і біопсію пухлини з обов'язковою верифікацією діагнозу, для вивчення вищих відділів товстої кишки показана колоноскопія.

*Ендопектальне УЗД* дає змогу визначити проростання пухлини в прилеглі органи (піхву, передміхурову залозу). КТ й УЗД, сцинтиграфію печінки виконують для виключення метастазів (доволі частих) у цей орган.

*Іригоскопія* (контрастне дослідження товстої кишки шляхом тугого заповнення її барієвою сумішшю) дає змогу встановити локалізацію і довжину пухлини, її розміри, оцінити стан усієї товстої кишки. За підозри на гостру кишкову непрохідність необхідно провести оглядову рентгенографію органів черевної порожнини.

*Лапароскопію* призначають для виключення генералізації злоякісного процесу.

У хворих із високим ризиком виникнення РПК слід частіше проводити дворазову пробу на приховану кров у калі (гемокульт-тест, інші сучасні тести — *FOB Yolt Test*) і рекомендувати надалі ретельне обстеження у разі виявлення крововтрати нез'ясованої причини.

Визначення *РЕА* не застосовують для скринінгу РПК, проте цей метод можна застосувати під час динамічного спостереження хворих із карциномою товстої кишки після лікування; підвищення рівня *РЕА* може свідчити про розвиток рецидиву або метастази.

**Диференціальна діагностика.** За наявності скарг, що свідчать про патологію прямої кишки (відчуття дискомфорту, порушення дефекації, патологічні виділення), необхідне повне обстеження до встановлення діагнозу, яке обов'язково включає пальцеве ректальне дослідження і ректороманоскопію. У разі виявлення органічних змін слизової оболонки призначають морфологічне дослідження.

Певні складнощі становить диференціальна діагностика РПК і кровоточивого геморою, з приводу якого «лікуються» до встановлення правильного діагнозу близько 80 % хворих на РПК. Потрібно пам'ятати, що гемороєм не виключає РПК і часто супроводжує його. Тому якщо під час обстеження хворого з приводу крові в калі виявлено гемороєм, доцільно виконати тотальну колоноскопію (у крайньому разі — іригоскопію) для виключення наявності розташованої проксимальніше ракової пухлини, або неспецифічного виразкового коліту, або доброякісних пухлин.

**Рання діагностика і скринінг.** З огляду на тривалий безсимптомний перебіг РПК для виявлення захворювання на ранній стадії необхідна активна діагностика (скринінг) пухлинного процесу в доклінічній стадії.

Американське товариство з вивчення раку рекомендує кілька можливих варіантів скринінгу колоректального раку:

- щорічний гемокульт-тест;
- колоноскопія (ректороманоскопія) кожні 5 років;
- щорічний гемокульт-тест + колоноскопія (ректороманоскопія) кожні 5 років;
- іригоскопія з подвійним контрастуванням кожні 5 років;
- колоноскопія кожні 10 років.

З появою найменших скарг, що можуть свідчити про патологію прямої кишки (відчуття дискомфорту, порушення дефекації, патологічні виділення), необхідне повне обстеження, що включає пальцеве ректальне дослідження і ректороманоскопію.

Через відсутність патогномонічних симптомів РПК його скринінг може ґрунтуватися на гемокульт-тесті, який слід проводити відповідно до рекомендацій Європейського комітету з боротьби з раком щороку двічі всім особам віком 50—74 років, у яких немає «кишкових» скарг. Позитивний тест є показанням до обов'язкової ректороманоскопії.

На думку більшості дослідників, гемокульт-тест — це не лише єдиний метод скринінгу колоректального раку, а й досить ефективний спосіб зниження смертності від цього захворювання. Результати широкої програми вивчення ефективності гемокульт-тесту в США, Європі і країнах Південно-Східної Азії засвідчили, що застосування його посприяло відчутному (на 14—18 %) зниженню показника смертності від раку товстої кишки внаслідок раннього виявлення захворювання.

Досить ефективним заходом може бути регулярне щорічне пальцеве ректальне дослідження усіх пацієнтів віком понад 45—50 років, які звертаються по медичну допомогу з приводу будь-яких інших захворювань.

Для хворих із супутньою передпухлинною патологією обов'язковими мають бути регулярні ендоскопічні (ректороманоскопія) обстеження не рідше ніж 2 рази на рік. За підозри на генетично детерміновану передпухлинну патологію показане генетичне тестування з подальшим активним диспансерним спостереженням.

Одним із методів скринінгу серед осіб з підвищеним ризиком розвитку коло-ректального раку може бути визначення рівня РЕА з обов'язковим вивченням його динаміки (є показанням до ретельного обстеження пацієнта).

Останніми роками привертає увагу методика генетичного скринінгу пухлин товстої кишки, що ґрунтується на виявленні мутантних генів TP53, BAT 26, K-RAS у ДНК клітин колоректального раку, які виділяються з калом. Методика перебуває на стадії розроблення, але є досить перспективною.

**Лікування.** Історія розвитку хірургії товстої кишки бере початок у IV ст. до н. е. — у 350 р. Праксагорас описав формування протиприродного відхідника. Надалі Парацельс, Літрі, Піторе, Дюре, Фіне, Амуссат, Майдл у різні роки розробляли різні варіанти коlostом.

Перші операції при РПК виконували переважно з промежинного доступу (Лісфранк, 1825) з видаленням куприка (Кохер, 1874) або крижів (Фарбі, 1885).

Тенденція до збільшення кількості сфінктерозберігальних операцій, що забезпечують необхідний рівень життя хворих, протягом майже двох сторіч залишається постійною.

У більшості клінік світу впродовж останніх 30 років рівень сфінктерозберігальних операцій при РПК залишається стабільним — у межах 50—60 %. Це пов'язано з думкою про те, що при пухлинах, нижній полюс яких розміщений менше ніж за 6—8 см від відхідника, необхідно виконувати очеревинно-промежинну екстирпацію прямої кишки з міркувань радикальності втручання. Проте слід враховувати тенденцію, що намітилася впродовж останнього десятиріччя, щодо виконання сфінктерозберігальних операцій при пухлинах, розташованих у дистальних відділах прямої кишки.

У більшості країн світу під час лікування РПК загальноприйнятними на сьогодні є такі положення:

1) у разі локалізації пухлини в дистальній частині прямої кишки і на відстані менше ніж 7 см від відхідника в будь-якій стадії захворювання (незалежно від анатомічного типу і гістологічної будови пухлини) виконують очеревинно-промежинну екстирпацію прямої кишки з формуванням коlostоми (операція Майлса);

2) сфінктерозберігальні операції можна виконувати, якщо нижній край пухлини розташований на відстані більше ніж 7 см від відхідника. Очеревинно-відхідникова резекція прямої кишки з низведенням дистальних відділів ободової кишки можлива, якщо пухлина розміщена на відстані 7—12 см від відхідника;

3) передню резекцію прямої кишки виконують при пухлинах верхньоампулярного й ректосигмоїдного відділів, нижній полюс яких розташований на відстані 10—12 см від відхідника;

4) при малігнізованих поліпах і ворсинчастих пухлинах прямої кишки виконують шадні операції: трансвідхідникове вирізання або електрокоагуляцію пухлини через ректоскоп, вирізання стінки кишки з пухлиною за допомогою коlostомії.

Проблема забезпечення якості життя і відновлення працездатності хворих після радикального лікування залишається однією з найважливіших і найактуальніших у сучасній колопроктології. Це насамперед стосується питань розроблення й

застосування одномоментних первинно-відновних і сфінктерозберігальних операцій, а також створення штучних аналогів замикального апарату прямої кишки.

Традиційно сфінктерозберігальні операції виконували при пухлинах прямої кишки, нижній край яких розташований не нижче ніж на 5–6 см від перехідної складки відхідника, в решті випадків, з погляду забезпечення радикалізму, вважали необхідною екстирпацію прямої кишки з видаленням замикального апарата й формуванням колостоми.

На думку більшості дослідників, екстирпація прямої кишки — це інвалідизуюча операція, тому що колостома із застосуванням навіть найсучаснішого калоприймача значно погіршує якість життя хворого, обмежуючи його активність і працездатність.

Результати численних досліджень довели, що низька зберігальна сфінктерорезекція прямої кишки із широкою мезоректумектомією (видалення параректальної клітковини) дає змогу загалом забезпечити прийнятний радикалізм втручання. Однак на цьому шляху виникає проблема надійності низького колоректального або надвідхідникового анастомозу.

Один із шляхів вирішення цієї проблеми запропонували F. Lazorthes і P. Parc, які незалежно один від одного розробили в 1986 р. методику формування тазового товстокишкового резервуара. З часом було запропоновано велику кількість різних модифікацій формування резервуарів, у тому числі й українськими хірургами.

Іншим, простішим і ефективнішим шляхом пішли вітчизняні онкологи — внаслідок багаторічних досліджень було доведено принципову можливість виконання радикальних операцій з повним або частковим збереженням сфінктера відхідника, що забезпечують достатній радикалізм і збереження замикальної функції (Г.В. Бондар, 2006). Доведено, що збереження сфінктера не знижує радикалізм операції. Розроблені хірургічні методики в поєднанні із комбінованою хіміопроменевою терапією дали змогу забезпечити віддалені наслідки лікування, що не поступаються таким після екстирпації прямої кишки, зі збереженням природного механізму дефекації, гарантією високої якості життя і відновленням працездатності. Як результат, майже вдалося відмовитися від застосування інвалідизуючої екстирпації прямої кишки навіть при нижньоампулярному раку.

**Комбінована терапія.** За даними літератури, 5-річна виживаність після гілки хірургічного лікування РПК становить: при I стадії — 85–90 %; II стадії — 70–75 %; III стадії — 35–40 %; IV стадії — менше ніж 5 %. При цьому частота розвитку локорегіонарних рецидивів досягає відповідно: у I стадії — 5–15 %; II стадії — 20–30 %; III стадії — 20–50 %. Ці дані переконливо ілюструють необхідність проведення додаткових методів протипухлинної терапії, спрямованих на запобігання розвитку рецидивів раку після хірургічного лікування.

**Хіміопроменева терапія.** Нині основний метод комбінованої терапії — *ад'ювантна хіміопроменева терапія*, коли опромінення зон ураження і регіонарного метастазування проводять для місцевої ерадикації пухлини, а хіміотерапію призначають для впливу на субклінічні віддалені метастази. Для цього ж запропоновано варіанти *неоад'ювантної хіміопроменевої терапії*, однак отримані результати не завжди демонструють її перевагу над лише хірургічним методом.

Поліхіміотерапію 5-фторурацилом і лейковорином (схема клініки Мейо) на сьогодні вважають найпоширенішою і, по суті, стандартною схемою лікування РПК в усьому світі. Сучасною альтернативою їй можна вважати застосування в



такому самому поєднанні препаратів для перорального вживання (кселода, фторофур), що уможливорює пероральне лікування поширеного колоректального раку. Певного оптимізму додає також поява нових, ефективніших цитостатичних хіміопрепаратів (кселода, кампто, елоксатин, томудекс), моноклональних антитіл (цетуксимаб, авастин, панітумумаб), здебільшого спрямованих на лікування метастатичного колоректального раку.

*Променева терапія.* На думку більшості дослідників, передопераційна променева терапія при місцево-поширеному РПК дає змогу збільшити 5-річну виживаність хворих з пухлинами III стадії з 55—65 % (після лише хірургічного лікування) до 61—76 %.

Розроблення і впровадження в клінічну практику комбінованого й комплексного методів лікування злоякісних пухлин стали важливим етапом у застосуванні пластичних органозберігальних і функціонально шадних операцій на прямій кишці (Г.В. Бондар, 2006).

*Інвалідизуючі екстирпації прямої кишки* з формуванням колостоми нині необхідно виконувати лише в разі тотального ураження відхідника, тому частка їх серед радикальних операцій має бути мінімальною.

При пухлинах відхідника, що розташовані в одній із його стінок, з успіхом застосовують *черевно-анальну резекцію* прямої кишки у частини хворих з гемірезекцією відхідника.

При пухлинах верхньоампулярного й ректосигмоїдного відділів прямої кишки конкурують два оперативних втручання: *операція типу Дюамеля і черезчеревна резекція*. Вибір операції диктують анатомічні особливості організму пацієнта: вузький малий таз, тип кровопостачання сигмоподібної кишки, маса тіла тощо.

При пухлинах, розміщених за 4—5 см від відхідника, вдається повністю зберегти зовнішній відхідниковий сфінктер.

При пухлинах, нижній полюс яких розташований за 5—6 см, здебільшого існує можливість зберегти і зовнішній, і внутрішній відхідникові сфінктери, виконуючи при цьому первинну сфінктеролеворопластику.

Розроблені в Донецькому онкологічному протипухлинному центрі (ДОПЦ) операції з низведенням у відхідниковий канал вільних брижів ободової кишки, ремукозацією відхідникового каналу слизовою оболонкою низведеної кишки, формуванням первинного коловідхідникового анастомозу вже в ранній післяопераційний період дають добрі функціональні результати, забезпечують радикалізм і прийнятний рівень якості життя пацієнта.

Подальше застосування індивідуальної дієти, комплексу фізичних вправ для м'язів промежини і передньої черевної стінки, електростимуляція відхідникового сфінктера дають змогу домогтися високого рівня реабілітації пацієнтів.

При пухлинах середньоампулярного відділу в ДОПЦ застосовують методику *наданальної резекції* прямої кишки, під час якої повністю зберігають відхідниковий канал і 2—3 см слизової оболонки нижньоампулярного відділу. Цей спосіб відновлення безперервності товстої кишки запобігає рубцюванню і стенозуванню анастомозу і забезпечує нормальну континенцію.

При ускладненому РПК у клініці в 95 % випадків виконують первинно-відновні сфінктерозберігальні резекції. *Усі наведені оперативні втручання захищені авторськими посвідченнями і патентами України.*

**Віддалені наслідки лікування.** За даними американських проктологів, загальна 10-річна виживаність при РПК становить 45 %. При раковій пухлині, оточеній слизовою оболонкою, виживаність становить 80—90 %, при ураженні регіонарних лімфатичних вузлів — 50—60 %.

Основними чинниками, що впливають на прогноз, є: поширеність пухлини навколо кишкової стінки, глибина інвазії, морфологічна будова пухлини, наявність регіонарних і віддалених метастазів.

Після резекції печінки з приводу ізолюваних метастазів 5-річна виживаність становить 25 %, після резекції легень із цієї ж причини — близько 20 %.

П'ятирічна виживаність після пробних і симптоматичних операцій така сама, як і при паліативних резекціях і екстирпаціях прямої кишки (12,2% і 10 % відповідно), однак якість життя після паліативних операцій через відсутність колостоми значно вища.

Віддалені наслідки лікування не відрізняються у чоловіків і жінок, порівняно подібні у пацієнтів віком до 40 років і 40—60 років (74 і 78 % відповідно), у пацієнтів віком понад 60 років 5-річна виживаність знижується до 42,1 %, що, очевидно, зумовлено летальністю від супутніх захворювань.

Залежно від стадії пухлинного процесу отримано такі результати 5-річної виживаності:  $T_{1-2}N_0M_0$  — 86 %,  $T_{3-4}N_0M_0$  — 65 %,  $T_{1-4}N_{1-3}M_0$  — 40,2 %,  $T_{1-4}N_{0-3}M_1$  — 6,5 %, при  $N_1$  показники порівнянні з  $N_0$  (58,3 і 67,5 % відповідно), а при  $N_2$  і  $N_3$  5-річна виживаність знижується до 30 і 27 %.

Залежно від способу оперативного втручання 5-річна виживаність подібна до результатів, отриманих за різної локалізації пухлини: екстирпація прямої кишки — 42 %, черевно-анальна резекція прямої кишки з демукозацією анального каналу — 58 %, наданальна резекція прямої кишки — 83 %, проксимальна резекція прямої кишки за Дюамелем — 66 %, черезчеревна резекція прямої кишки — 67 %. Обнадійливі результати отримано при пухлинах нижньоампулярного відділу прямої кишки: 5-річна виживаність після черевно-анальної резекції становила 63 %, а після очеревинно-промежнинної екстирпації — 51 %. При пухлинах анального каналу після черевно-анальних резекцій 5-річна виживаність також вища порівняно з показниками після екстирпації прямої кишки й досягає 53 %. Отримані результати розвінчують міф про нерадикальність черевно-анальної резекції у разі дистального РПК порівняно з екстирпаціями.

Досить перспективною є група хворих на РПК у стадії  $T_{3-4}$ , у яких відбулася повна резорбція пухлини після неoad'ювантної інтенсивно-розщепленої променевої терапії на тлі ендолімфатичної хіміотерапії 5-фторурацилом; 5-річна виживаність у цій групі становила 91 %.

**Профілактика.** Оскільки 60—80 % пухлин прямої кишки зумовлені впливом канцерогенних факторів навколишнього середовища і 10—30 % — генетичними причинами, основні заходи профілактики спрямовано на усунення впливу цих факторів.

**Особливості харчування** — важлива причина розвитку пухлин прямої кишки. Потрібно уникати надмірного харчування, обмежити вживання тваринних жирів і м'яса (особливо яловичини і свинини) на користь овочів і фруктів, що містять клітковину. Природні вітаміни, що містяться в овочах, А, С, D і Е можуть знешкоджувати канцерогени, а турнепс і цвітна капуста індукують експресію бензпирен-гідроксилази, що інактивує поглинені канцерогени. Цим пояснюється

значне зменшення кількості випадків РПК серед вегетаріанців. Важливе значення має обмеження вживання алкоголю, особливо пива. Велику роль відіграють нормалізація функції товстої кишки і профілактика закрепів: регулярне вживання кисломолочних продуктів, багатої на клітковину їжі, проносних засобів. Знижують ризик захворювання регулярне вживання ацетилсаліцилової кислоти (по 325 мг щодня) і препаратів кальцію.

Вивчення анамнезу і молекулярно-генетичні дослідження дають змогу виявити генетичні фактори ризику (дифузний сімейний поліпоз, синдром Гарднера — Тернера, синдром Пейтца — Єгерса, хвороба Тюрка, наявність в анамнезі раку товстої кишки у близьких родичів) і організувати динамічний контроль за пацієнтами цієї групи для якомога ранішого виявлення пухлини або передракових змін. Організують диспансеризацію осіб з такими діагностованими передраковими захворюваннями, як аденома ободової кишки, виразковий коліт, хвороба Крона, раніше перенесений рак ободової кишки, жіночих статевих органів або грудної залози.

Окрім того, з огляду на тривалий безсимптомний перебіг захворювання нині майже всі програми вторинної профілактики РПК орієнтовані на обов'язкове обстеження населення віком понад 45—50 років навіть за відсутності клінічних проявів дисфункції кишок.

**Диспансеризація.** Протягом 1-го року після лікування контрольний огляд хворих здійснюють кожні 3 міс., двічі протягом року і з 3-го року — щороку. Огляд включає вивчення скарг, загальний огляд, клінічні аналізи крові, УЗД внутрішніх органів, пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопію (для вивчення ділянки анастомозу). Рекомендовано визначати рівень РЕА: його підвищення з певним ступенем імовірності може бути ранньою ознакою рецидиву захворювання.

Для відновлення і підтримання функції прямої кишки застосовують індивідуальну дієту, комплекс фізичних вправ для м'язів промежини і передньої черевної стінки, електростимуляцію відхідникового сфінктера, що дає змогу згодом досягти остаточної реабілітації пацієнтів і прийняттого рівня життя.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 13.1. Рак стравоходу

#### 1. Які основні причини раку стравоходу?

- А. Куріння, гаряча, подразлива, що травмує стравохід, їжа, алкоголь, рефлюкс-езофагіт, опікова стриктура.
- В. Спадковість, харчові канцерогени, передракові захворювання, опіки, виразки, хронічний езофагіт, холодна їжа.
- С. Гаряча або холодна, подразлива, що травмує стравохід, їжа, прянощі, харчові канцерогени, алкоголь, зовнішнє опромінення.
- Д. Куріння, гаряча, подразлива, що травмує стравохід, їжа, афлатоксин, харчові й радіоактивні канцерогени.

Е. Харчові канцерогени, передракові захворювання, опіки, рефлекс-езофагіт, алкоголь, гаряча або холодна їжа.

#### 2. Які основні симптоми раку стравоходу?

- А. Схуднення, поганий апетит, спотворення смаку, загальна слабкість, блювання.
- В. Відчуття дискомфорту за грудниною під час споживання їжі, гіперсалівація.
- С. Біль за грудниною, схуднення, поганий апетит, загальна слабкість, блювання, мелена.
- Д. Нудота, блювання, поганий апетит, загальна слабкість, схуднення.

- Е. Поганий апетит, загальна слабкість, блювання кров'ю, гіперсалівація.
3. Який алгоритм ранньої діагностики раку стравоходу?
- А. Фіброезофагоскопія, КТ органів грудної клітки й середостіння, УЗД черевної порожнини, визначення пухлинного маркера р53, а-фетопроतेїну.
  - В. Фіброезофагоскопія, КТ органів грудної клітки, середостіння і черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів.
  - С. Контрастна рентгенографія стравоходу, фіброезофагоскопія з біопсією, КТ органів грудної клітки й середостіння.
  - Д. Фіброезофагоскопія, МРТ органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини, контрастна рентгенографія шлунка, медіастиноскопія.
  - Е. Контрастна рентгенографія стравоходу, фіброгастроскопія, КТ органів грудної клітки й середостіння.
4. Який патогенез дисфагії?
- А. Порушення ковтання твердої їжі через зривання стравоходу пухлиною і наявність метастазів.
  - В. Порушення ковтання внаслідок пухлинного ураження поворотних нервів і стиснення стравоходу.
  - С. Порушення ковтання внаслідок порушення іннервації і стиснення стравоходу.
  - Д. Утруднене проходження їжі стравоходом: спочатку внаслідок локального спазму, потім — пухлинного стенозу.
  - Е. Порушення ковтання твердої або в'язкої їжі внаслідок порушення скоротливої здатності стінки стравоходу пухлиною.
5. Які передракові захворювання стравоходу?
- А. Синдром Пейтца—Егерса, виразка, хімічний опік, поліпоз стравоходу, езофагіт, стравохід Баррета, ахалазія, дивертикульоз, алкоголізм.
  - В. Спадкова схильність, виразка, хімічний опік, поліпоз, ахалазія стравоходу.
  - С. Синдром Пейтца—Егерса, виразка, хімічний опік, поліпоз стравоходу.
  - Д. Хронічний езофагіт, виразка, ахалазія, дивертикульоз стравоходу.
  - Е. Синдром Пламмера—Вінсона, опікова стриктура, ахалазія, тилоз, дивертикул стравоходу, стравохід Баррета, хро-

нічний рефлюкс-езофагіт, папіломавірусна інфекція.

6. Жінка, 48 років, скаржиться на непостійні відчуття грудки і болю за грудниною, що іррадіює у спину і супроводжується тахікардією. Ці явища з'являються через 1—1,5 год після споживання їжі, частіше вночі й після фізичного навантаження з нахилами вперед. Під час нападу болю буває відрижка пилунковим вмістом, печія і гіркота в роті. Після перебування у вертикальному положенні біль поступово вщухає. Подібні скарги тривають протягом 5 років, апетит збережений, не схудла. Дисфагії немає. Який імовірний діагноз?
- А. Грижа стравохідного отвору діафрагми.
  - В. Рак стравоходу.
  - С. Стенокардія.
  - Д. Хронічний езофагіт.
  - Е. Кардіоспазм.
7. Жінка, 48 років, скаржиться на непостійне відчуття грудки і болю за грудниною, що іррадіює в спину і супроводжується тахікардією. Ці явища виникають через 1—1,5 год після споживання їжі, провокуються фізичним навантаженням з нахилами вперед, горизонтальним положенням тіла, часто виникають уночі. Під час нападу бувають відрижка, печія і гіркота в роті. Після перебування у вертикальному положенні біль поступово вщухає. Подібні скарги тривають протягом 3 років, апетит збережений, не схудла. Дисфагії немає. Який імовірний діагноз? Яке першочергове обстеження?
- А. Рак стравоходу. КТ або МРТ органів грудної клітки.
  - В. Діафрагмальна грижа. Рентгенослідження стравоходу в положенні стоячи й положенні Тренделенбурга.
  - С. Стенокардія. Електро- і фонокардіографія.
  - Д. Рак стравоходу. Езофагогастроскопія.
  - Е. Кардіоспазм. Езофагогастроскопія.
8. Жінка, 48 років, скаржиться на непостійне відчуття грудки і болю у загрудничній ділянці, що іррадіює у спину і супроводжується тахікардією. Біль виникає через 1—1,5 год після споживання їжі, провокується фізичним навантаженням, горизонтальним положенням тіла, з'являється уночі, супроводжується відрижкою шлунковим вмістом, печією і гір-

котою в роті. Скарги тривають протягом 5 років, апетит збережений, не схудла, дисфагії немає. Під час проведення контрастного рентгенівського дослідження в положенні лежачи після надування визначено стравохідний рефлюкс. Просвіт стравоходу і рельєф слизової оболонки не змінені. Який передбачуваний діагноз?

- A. Стенокардія.
- B. Рак стравоходу.
- C. Грижа стравохідного отвору діафрагми.
- D. Хронічний езофагіт.
- E. Кардіоспазм.

9. Жінка, 57 років, з перемінним успіхом протягом 3 міс. лікується у невропатолога з приводу порушень ковтання, які пов'язує з психічною травмою. Скаржиться на відчуття дискомфорту за грудниною під час споживання їжі (відчуття харчової грудки), їжу постійно запиває рідиною. Апетит збережений, за час лікування схудла на 3 кг. Який імовірний діагноз, алгоритм обстеження?

- A. Кардіоспазм. КТ органів грудної клітки, дослідження онкомаркерів.
- B. Пухлина середостіння. КТ органів грудної клітки й черевної порожнини.
- C. Кардіоспазм. МРТ і КТ органів грудної клітки.
- D. Рак стравоходу. Контрастне рентгендослідження стравоходу, фіброгастро-езофагоскопія.
- E. Неврастенія, спазм стравоходу. МРТ органів грудної клітки й УЗД.

10. Жінка, 57 років, з перемінним успіхом протягом 3 міс. лікується у невропатолога з приводу порушення акту ковтання, яке пов'язує з психічною травмою. Скаржиться на відчуття дискомфорту у загрудничній ділянці під час їди (відчуття харчової грудки), груба їжа проходить важко, змушена запивати їжу рідиною. Печії і гіркоти в роті немає. Апетит збережений, схудла на 1 кг. Імовірний діагноз, алгоритм обстеження?

- A. Кардіоспазм. Спостереження і лікування у невропатолога, МРТ головного мозку.
- B. Діафрагмальна грижа. Спостереження, консультація хірурга, фіброезофагоскопія.
- C. Стенокардія. Спостереження у терапевта, електро- і фонографія.

D. Хронічний езофагіт. Спостереження і лікування у гастроентеролога, фібро-езофагоскопія.

E. Рак стравоходу. Термінова консультація онколога, контрастна рентгенографія стравоходу.

11. Жінка, 48 років, із надмірною масою тіла, скаржиться на відрижку, печію і гіркоту в роті, частіше вночі. Подібні скарги тривають протягом 3 років, апетит збережений. Дисфагії немає. Під час езофагогастроскопії виявлено ознаки езофагіту нижньогрудного відділу стравоходу. У біопсії слизової оболонки — хронічне запалення, кишкова метаблазія з наявністю келихоподібних клітин. Який передбачуваний діагноз і тактика диспансерного спостереження?

- A. Стравохід Баррета. Лікування в гастроентеролога, регулярна езофагоскопія з біопсією 2 рази на рік.
- B. Рак нижньогрудного відділу стравоходу. Консультація онколога, термінове хірургічне лікування.
- C. Початкова грижа стравохідного отвору діафрагми. Дієта, контрастне рентгендослідження 2 рази на рік.
- D. Хронічний рефлюкс-езофагіт. Езофагоскопія з біопсією один раз на рік, спостереження і лікування в гастроентеролога.
- E. Кардіоспазм, спостереження і лікування в невропатолога.

12. Чоловік, 65 років, який у минулому зловживав алкоголем, скаржиться на помірну дисфагію протягом 2 міс. Протягом 3 днів турбує сильний кашель після кількох ковтків рідини або їжі. Під час фіброезофагоскопії виявлено звуження середньогрудного відділу стравоходу, під час біопсії пухлини стравоходу — плоскоклітинний рак. Який імовірний діагноз, визначте тактику дообстеження і лікування?

- A. Рак стравоходу, стиснення трахеї. Контрастна рентгенографія стравоходу, КТ середостіння, стентування стравоходу або гастростомія, хіміопроменева терапія.
- B. Рак стравоходу, стиснення трахеї. Резекція стравоходу, КТ середостіння, променева терапія.

С. Рак стравоходу. Рентгенографія стравоходу, стентування стравоходу або гастростомія, хіміопроменева терапія.

Д. Рак стравоходу, стравохідно-трахеальна норія. Контрастна рентгенографія стравоходу, стентування стравоходу або гастростомія, хіміопроменева терапія.

Е. Рак стравоходу, дисфагія IV стадії. Паліативна хіміопроменева терапія.

### 13. Що таке стравохід Баррета?

А. Хронічний езофагіт з перетворенням на рак на тлі хронічної *Нр*-інфекції.

В. Хронічний атрофічний езофагіт нижньої третини стравоходу з перетворенням на аденокарциному.

С. Ахалазія стравоходу з розвитком хронічного езофагіту і метаплазією епітелію.

Д. Гастроезофагіальна рефлюксна хвороба, що призводить до плоскоклітинної метаплазії епітелію і плоскоклітинного раку стравоходу.

Е. Гастроезофагіальна рефлюксна хвороба, що призводить до циліндроклітинної метаплазії епітелію й аденокарциноми стравоходу.

## 13.2. Рак шлунка

### 14. Які методи первинної профілактики раку шлунка?

А. Відмова від куріння, алкоголю, гострої, солоної, маринованої, консервованої, копченої їжі, регулярне харчування, лікування передракових захворювань і *Нр*-інфекції.

В. Методи первинної профілактики раку шлунка не розроблено.

С. Первинна профілактика раку шлунка неефективна.

Д. Лікування хронічних захворювань шлунка: виразкової хвороби, гастриту, вживання антиоксидантів, вегетаріанство, відмова від куріння й алкоголю.

Е. Виключення професійних шкідливостей: солі важких металів, азбест, радіоактивні речовини, відмова від куріння, алкоголю, маринованої, консервованої, копченої їжі.

### 15. Які передракові захворювання шлунка?

А. Виразкова хвороба шлунка, гострий і хронічний гастрит, рефлюкс-езофагіт, рефлюкс-гастрит, поліпоз шлунка.

В. Хронічний анацидний гастрит, хронічна кальозна виразка шлунка, гіпертрофічний гастрит, поліпоз, оперований шлунок.

С. Поліпоз шлунка, кровоточива виразка шлунка, пенетрувальна виразка шлунка, виразковий стеноз, хронічний гіпертрофічний гастрит.

Д. Гастрит, виразка, езофагіт, дуоденіт, зумовлені інфікуванням *Нр*.

Е. Хронічний гастрит, довготривалий перебіг виразкової хвороби, дуоденаль-

ний рефлюкс-гастрит, перенесена резекція шлунка з приводу раку.

### 16. Які показання до фіброгастроскопії для ранньої діагностики раку шлунка?

А. ФГДС із біопсією показана лише пацієнтам, у яких з'являється клінічна картина хронічної патології шлунка.

В. ФГДС із біопсією 2 рази на рік показана пацієнтам, що хворіють на виразкову хворобу шлунка й хронічний гастрит.

С. ФГДС із біопсією кожні 2—3 роки показана всім особам віком понад 45—50 років і хворим із передраковою патологією шлунка щороку.

Д. ФГДС із біопсією показано в разі скарг пацієнтів зі спадковою схильністю до раку шлунка і виразковою хворобою.

Е. ФГДС із біопсією показана лише пацієнтам віком понад 50 років, у яких наявна клінічна картина патології шлунка.

### 17. Який алгоритм диспансеризації пацієнтів для ранньої діагностики раку шлунка?

А. Рентгенографія показана всім пацієнтам із клінічною картиною патології шлунка, фіброгастроскопія — за показаннями.

В. Щорічне контрастне рентгендослідження з подальшою ФГДС показано всім пацієнтам із патологією шлунка.

С. Контрастне рентгендослідження і ФГДС 2—3 рази на рік показано всім пацієнтам із патологією шлунка.

Д. Здорові особи кожні 2—3 роки проходять обстеження, що включає ФГДС,

- у разі шлункової патології — ФГДС щорічно.
- Е. Контрастне рентгенослідження, за необхідності КТ, показано всім пацієнтам із клінічною картиною патології шлунка.
- 18. Які методи скринінгу раку шлунка?**
- А. Щорічний профілактичний огляд, у разі спадкової патології — контрастне рентгенослідження і подальша гастроскопія.
- В. Щорічний профілактичний огляд, за наявності «шлункових» скарг показано контрастне рентгенослідження шлунка й ФГДС.
- С. Щорічний профілактичний огляд, у разі синдрому малих ознак — гастроскопія з біопсією.
- Д. Щорічний профілактичний огляд, у разі скарг — КТ, при патології — гастроскопія.
- Е. Гастроскопія з біопсією як метод скринінгу показана всім особам віком понад 50 років і пацієнтам груп ризику кожні 1–2 роки.
- 19. Який обов'язковий метод дослідження за підозри на рак шлунка?**
- А. Фіброгастроскопія з біопсією.
- В. Контрастне рентгенослідження шлунка.
- С. КТ шлунка з контрастуванням.
- Д. Дослідження пухлинних маркерів і шлункового соку.
- Е. Лапароскопія з біопсією.
- 20. Які основні чинники, що визначають клінічну картину раку шлунка?**
- А. Тривалість анамнезу, поширеність пухлини, вік.
- В. Локалізація і поширеність пухлинного процесу.
- С. Тривалість анамнезу, наявність віддалених метастазів, вік, група крові.
- Д. Локалізація пухлини, вік, стать.
- Е. Локалізація пухлини, наявність віддалених метастазів, вік.
- 21. Які специфічні симптоми, характерні для раннього раку шлунка?**
- А. Помірний біль і відчуття дискомфорту у надчеревній ділянці, легке нездужання, анемія.
- В. Синдром малих ознак Савицького.
- С. Майже безсимптомний перебіг на тлі проявів фонових захворювань.
- Д. Погіршення апетиту, схуднення, печія, відрижка, дисфагія.
- Е. Непостійний біль у надчеревній ділянці, спотворення смаку й погіршення апетиту, схуднення.
- 22. Який алгоритм стандартної діагностики раку шлунка?**
- А. Первинна діагностика — рентгенографія шлунка; уточнювальна діагностика — гастроскопія з біопсією, рентгенографія органів грудної клітки, визначення пухлинних маркерів, УЗД черевної порожнини, сканування скелета.
- В. Первинна діагностика — рентгенографія шлунка; уточнювальна діагностика — контрастна рентгенографія шлунка, КТ органів грудної клітки, КТ й УЗД черевної порожнини.
- С. Первинна діагностика — гастроскопія з біопсією; уточнювальна діагностика — рентгенографія органів грудної клітки, КТ й УЗД черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів, сканування скелета.
- Д. Первинна діагностика — гастроскопія з біопсією; уточнювальна діагностика — рентгенографія шлунка, рентгенографія органів грудної клітки, КТ й УЗД черевної порожнини.
- Е. Первинна діагностика — гастроскопія з біопсією; уточнювальна діагностика — визначення пухлинних маркерів, КТ й УЗД черевної порожнини.
- 23. Яка вторинна профілактика раку шлунка?**
- А. Добре харчування, відмова від тютюнопаління й алкоголю, виключення професійних шкідливостей: солі важких металів, азбест, радіоактивні речовини.
- В. Не розроблена.
- С. Вторинна профілактика раку шлунка неможлива.
- Д. Регулярне харчування, натуральні харчові продукти, овочі, фрукти, молочні продукти, відмова від куріння, алкоголю, гострої, солоної, маринованої, консервованої їжі.
- Е. Лікування хронічних і передракових захворювань шлунка: хронічної виразки, гастриту, поліпозу.

**24. Які фактори ризику і передракові захворювання шлунка?**

- А. Рак шлунка у предків, хронічний анцидний гастрит, хронічна кальозна виразка шлунка, хвороба Менетріє, поліпоз, оперований шлунок, група крові II(A).
- В. Рак шлунка у предків, виразкова хвороба шлунка, хронічний гастрит, поліпоз, оперований шлунок, група крові III (B).
- С. Інфікування *Нр*, хронічний *Нр*-гастрит, виразкова хвороба шлунка, поліпоз, куріння, алкоголізм.
- Д. Інфікування *Нр*, дивертикульоз, тютюнопаління, алкоголізм, нерегулярне харчування, рак шлунка у предків.
- Е. Рак шлунка у предків, виразкова хвороба шлунка, гострий гастрит, оперований шлунок, групи крові II(A)—III(B).

**25. Які найчастіші симптоми місцево-поширеного раку шлунка?**

- А. Біль у надчеревній ділянці, відразу до м'ясної їжі, біль у кістках і суглобах, жовтяничність шкіри, субфебрилітет.
- В. Біль у надчеревній ділянці, блювання «кавовою гушею», мелена, погіршення апетиту, схуднення, нудота, дисфагія.
- С. Біль у правому підребер'ї, значне схуднення, біль у кістках і суглобах, субфебрилітет, діарея.
- Д. Біль у надчеревній ділянці, відразу до жирної їжі, значне схуднення, блювання, печія і відрижка.
- Е. Біль у правому підребер'ї, схуднення, біль у кістках і суглобах, субфебрилітет, діарея, печія і відрижка.

**26. Які найхарактерніші симптоми раку проксимального відділу шлунка?**

- А. Біль у надчеревній ділянці, кістках і суглобах, блювання їжею і «кавовою гушею», спотворення смаку, схуднення.
- В. Відрижка, блювання їжею і кавовою гушею, погіршення апетиту, різке схуднення.
- С. Біль у надчеревній ділянці, блювання їжею і «кавовою гушею», спотворення смаку, схуднення.
- Д. Біль у надчеревній ділянці, дисфагія, відрижка «кавовою гушею», відразу до м'ясної їжі, схуднення.

Е. Дисфагія, біль за грудниною і в надчеревній ділянці, що іррадіює у ліву руку, спотворення смаку.

**27. Які найхарактерніші симптоми раку вихідного відділу шлунка?**

- А. Нудота, відрижка кислим, блювання з'їденою напередодні їжею, відчуття розпирання в надчеревній ділянці, погіршення апетиту.
- В. Дисфагія, відрижка, блювання їжею і «кавовою гушею», різке схуднення.
- С. Біль у надчеревній ділянці, блювання їжею і «кавовою гушею», дисфагія, спотворення смаку, схуднення.
- Д. Біль у надчеревній ділянці, відрижка, дисфагія, спотворення смаку, схуднення.
- Е. Блювання їжею і «кавовою гушею», гикавка. Біль у надчеревній ділянці, кістках і суглобах, спотворення смаку, схуднення.

**28. Хворий, 65 років, скаржиться на нечастий помірний біль у надчеревній ділянці, відрижку. Апетит збережений. Не схудлий. В анамнезі — резекція шлунка з приводу виразкової хвороби 20 років тому. Який можливий діагноз? Яка тактика обстеження і лікування?**

- А. Хронічний гастрит оперованого шлунка. Дослідження кислотності шлункового соку, консервативне лікування, у разі неефективності — гастроскопія з біопсією.
- В. Рак оперованого шлунка. Гастроскопія з біопсією, потім дообстеження і лікування.
- С. Хронічний гастрит. Консервативне лікування, через 3 міс. в разі неефективності лікування — гастроскопія з біопсією.
- Д. Оперований шлунок. Симптоматичне консервативне лікування, через 3 міс. повторна консультація.
- Е. Оперований шлунок. Контрастна рентгенографія шлунка, потім — дообстеження і лікування.

**29. Хворий, 65 років, скаржиться на помірний біль і відчуття важкості в надчеревній ділянці після споживання їжі. Кислотність шлункового соку різко знижена, часто буває відрижка, апетит непостійний. Не схудлий. У**



крові — незначна анемія. Хворіє 12 років. Під час фіброгастроскопії — виражена атрофія слизової оболонки. Визначається підвищений рівень РЕА. Який імовірний діагноз? Який алгоритм спостереження?

А. Хронічний гастрит. Гастроскопія з біопсією і дослідження кислотності шлункового соку кожні 3 міс.

В. Хронічний гастрит. Контрастна рентгенографія шлунка й дослідження кислотності шлункового соку в разі загострення.

С. Хронічний гіпоацидний гастрит. Гастроскопія з біопсією 1 раз на рік.

Д. Хронічний гіпоацидний гастрит. Контрастна рентгенографія шлунка й дослідження кислотності шлункового соку кожні 3 роки.

Е. Хронічний гіпоацидний гастрит. Спостереження, рентгенографія шлунка в разі загострення.

30. Хворий, 65 років, скаржиться на біль у надчеревній ділянці після споживання їжі. Кислотність шлункового соку різко знижена, часто буває відрижка, апетит нестійкий. Не схудлий. Під час фіброгастроскопії — типова кальозна виразка розміром 1,0×1,5 см за великою кривизною. Полібіопсія з краю виразки: у 4 ділянках — хронічне запалення, в 1 — аденокарцинома. Який імовірний діагноз? Який алгоритм дій?

А. Початковий рак шлунка. Повторна гастроскопія з біопсією через 3 тиж., у разі підтвердження діагнозу раку — хірургічне лікування.

В. Хронічна виразка шлунка. Контрастна рентгенографія шлунка, противиразкове лікування, повторна біопсія після лікування.

### 13.3. Рак підшлункової залози

32. Які основні симптоми раку підшлункової залози?

А. Безпричинне схуднення, біль у надчеревній ділянці, оперізувальний, який іррадіює в спину, відраза до м'ясної їжі, жовтяниці.

В. Нудота, блювання з'їденою їжею, відрижка, закрепи, здуття живота, гіперсалівація, мелена.

С. Хронічна виразка шлунка. Повторна гастроскопія з біопсією через 3 міс.

Д. Рак шлунка. Потребує радикального хірургічного лікування.

Е. Хронічна виразка шлунка з малігнізацією. Повторна гастроскопія з біопсією через 1 міс.

31. Хвора, 55 років, скаржиться на неприємні відчуття затримки твердої їжі в надчеревній ділянці, які з'явилися після стресу 3 міс. тому. Їжу запиває рідиною. Не схудла. Після лікування в невропатолога седативними препаратами і спазмолітиками місяць тому був позитивний ефект. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Рівень пухлинних маркерів не підвищений. Який імовірний діагноз? Яка тактика обстеження?

А. Початковий рак шлунка. У разі повторних скарг — гастроскопія з біопсією через 3—4 тиж., при підтвердженні діагнозу раку — хірургічне лікування.

В. Кардіоспазм, дисфагія. Лікування седативними препаратами і спазмолітиками, після лікування — повторна консультація невропатолога.

С. Кардіоспазм, дисфагія; лікування седативними препаратами й спазмолітиками, гастроскопія з біопсією через 3 міс.

Д. Ахалазія стравоходу, дисфагія. Лікування седативними препаратами і спазмолітиками; за необхідності гастроскопія з біопсією через 1 міс.

Е. Рак кардіального відділу шлунка, дисфагія. Контрастна рентгенографія шлунка, потім — гастроскопія з біопсією.

С. Дисфагія, біль у надчеревній ділянці, запаморочення, мелена, відраза до м'ясної їжі, метеоризм, жовтяниці.

Д. Нудота, блювання, біль у правому підребер'ї, блідість, анемія, закрепи, здуття живота, діарея.

Е. Загальна слабкість, задишка, тягнучий біль у правому підребер'ї, що іррадіює в пупок, діарея, блювання, метеоризм.

**33. Які фактори ризику та основні причини виникнення РПЗ?**

- А. Куріння, вживання гострої, солоної, жирної, смаженої м'ясної їжі.
- В. Вживання алкоголю, солодошів, харчових канцерогенів, афлатоксинів.
- С. Вживання харчових канцерогенів, афлатоксинів, консервантів, алкоголю.
- Д. Спадкові та екологічні фактори, вживання кави, алкоголю, пряношів.
- Е. Спадкові та екологічні фактори, афлатоксини, зовнішнє радіоактивне опромінення.

**34. Яка клінічна картина ранніх стадій раку підшлункової залози?**

- А. Специфічні симптоми відсутні, можуть бути неспецифічні прояви хронічного гастриту або холецистопанкреатиту.
- В. Загальна слабкість, схуднення, погіршення апетиту, мігровальний біль у животі, біль у кістках і суглобах.
- С. Діарея, метеоризм, відрижка, жовчна колька, закрепи, спотворення смаку.
- Д. Анемія, загальна слабкість, рання сивина, схуднення, постійне відчуття голоду.
- Е. Дисфагія, мелена, відраза до м'ясної їжі, жовтяниця.

**35. Який алгоритм обстеження в разі підозри на рак підшлункової залози?**

- А. УЗД і КТ підшлункової залози, ФГДС, визначення пухлинних маркерів РЕА та СА 19—9, тонкогोलкова біопсія.
- В. Лапароскопія, УЗД, визначення ферментів підшлункової залози і пухлинних маркерів, ФГДС.
- С. Контрастна рентгенографія шлунка з гіпотонією, ангіографія, КТ органів черевної порожнини, лапароскопія.
- Д. УЗД черевної порожнини, визначення ферментів підшлункової залози і пухлинних маркерів, ФГДС.
- Е. КТ (МРТ) підшлункової залози, ФГДС, визначення пухлинних маркерів р53 і АФП, тонкогोलкова біопсія.

**36. Жінка, 55 років, скаржиться на погіршення апетиту, зменшення маси тіла на 3 кг за 6 міс., постійний помірний оперізувальний біль у надчерев'ї, що іррадіює в спину. Три тижні тому з'явилися жовтяниця і сильний свербіж шкіри. Білірубін крові — 240 мг/л за рахунок прямої фракції. У надключичній ді-**

**лянці щільний безболісний лімфатичний вузол завбільшки до 1,5 см. Під час УЗД виявлено пухливу головку підшлункової залози діаметром до 5 см. Який попередній діагноз і тактика лікування?**

- А. Рак підшлункової залози, жовтяниця. Термінова симптоматична, дренажна операція.
- В. Рак підшлункової залози, жовтяниця. Променева терапія на тлі інфузійної терапії.
- С. Цироз печінки, жовтяниця. Інтенсивна інфузійна терапія.
- Д. Рак підшлункової залози, жовтяниця. Радикальна операція.
- Е. Рак підшлункової залози, жовтяниця. Комбіноване радикальне лікування.

**37. Жінка, 53 років, скаржиться на погіршення апетиту і зменшення маси тіла на 5 кг за 2 міс., оперізувальний біль у надчеревній ділянці після споживання їжі, який іррадіює в спину. П'ять років тому під час УЗД виявлено ознаки калькульозного холециститу. Були рідкісні напади жовчної кольки — 1—2 рази на рік. Сформулюйте попередній діагноз і тактику обстеження.**

- А. Рак підшлункової залози. УЗД і КТ підшлункової залози, дуоденографія, визначення РЕА та СА 19—9.
- В. Хронічний калькульозний холецистит. Видільна холангіографія, ФГДС.
- С. Калькульозний холецистит. Видільна холецистохолангіографія, МРТ черевної порожнини, ФГДС.
- Д. Хронічний холецистопанкреатит. Холангіоскопія, КТ органів черевної порожнини, визначення онкомаркерів АФП і р53.
- Е. Хронічний панкреатит, хронічний холецистит. Біопсія печінки, КТ органів черевної порожнини, визначення онкомаркерів АФП і р53.

**38. Жінка, 57 років, скаржиться на погіршення апетиту і незначне схуднення. Під час УЗД у головці підшлункової залози виявлено округле утворення діаметром до 2 см. Який діагноз і тактика обстеження?**

- А. Рак підшлункової залози. Гастродуоденоскопія, КТ, визначення онкомаркерів РЕА і СА 19—9, тонкогोलкова біопсія.

В. Кіста підшлункової залози. КТ/МРТ підшлункової залози, визначення онкомаркерів АФП і СА 19—9.

С. Рак підшлункової залози. КТ/МРТ підшлункової залози, визначення онкомаркерів АФП і СА 19—9.

Д. Доброякісна пухлина підшлункової залози. КТ/МРТ підшлункової залози, визначення ферментів.

Е. Рак підшлункової залози. МРТ підшлункової залози, визначення онкомаркерів АФП і РЕА.

39. Жінка, 53 років, скаржиться на погіршення апетиту протягом півроку, схуднення на 4 кг. Тиждень тому з'явилася і почала прогресувати жовтяниця, рівень білірубіну — 360 мг/л, прямої фракції — 280 мг/л, кал знебарвлений, сеча темна. У мезогастрії справа пальпується безболісна округла нерухома, щільна пухлина діаметром до 5 см. Який попередній діагноз і тактика обстеження?

А. Рак підшлункової залози. УЗД і КТ підшлункової залози, гастроудоденоскопія.

В. Хронічний калькульозний холецистит, механічна жовтяниця. Видільна холецистохолангіографія, ФГДС.

С. Калькульозний холецистит. Видільна холецистохолангіографія, МРТ черевної порожнини, фіброгастроудоденоскопія.

Д. Хронічний холецистопанкреатит. Холангіоскопія і КТ органів черевної порожнини.

Е. Хронічний панкреатит, механічна жовтяниця. Біопсія печінки і КТ органів черевної порожнини.

40. Жінка, 52 років, скаржиться на біль у правому підребер'ї після споживання їжі протягом 4 років. Раніше під час УЗД визначалися конкременти в жовчному міхурі. Тиждень тому був напад болю, підвищення температури тіла до 37,7 °С, з'явилася незначна жовтяниця, рівень білірубіну — 32 мг/л за рахунок прямої фракції. У правому підребер'ї пальпується округла болюча рухома еластична пухлина діаметром до 3 см. Сформулюйте попередній діагноз, визначте симптом і тактику обстеження.

А. Калькульозний холецистит, механічна жовтяниця, симптом Курвуазье. Видільна холецистохолангіографія, гастроудоденоскопія.

В. Рак головки підшлункової залози, симптом Краузе. УЗД і КТ підшлункової залози, дуоденографія, визначення онкомаркерів.

С. Хронічний холецистит. Видільна холецистохолангіографія, МРТ черевної порожнини, ФГДС.

Д. Хронічний холецистохолангіопанкреатит. Холангіоскопія і КТ органів черевної порожнини.

Е. Хронічний панкреатит, механічна жовтяниця, симптом Шоткіна—Блюмберга. Біопсія печінки і КТ органів черевної порожнини.

### 13.4. Рак печінки

41. Які основні чинники ризику первинного раку печінки?

А. Гепатити В, С, цироз печінки, спадкові метаболічні захворювання печінки, афлатоксини, тривале вживання стероїдних гормонів, куріння, алкоголь, канцерогени, спадкові фактори.

В. Гепатит А, вузловий цироз печінки, спадкові метаболічні захворювання печінки, афлатоксини, підвищений рівень стероїдних гормонів, куріння, алкоголь, спадкові фактори.

С. Гепатити В, С, ВІЛ, хронічний гепатит, афлатоксини, тривале вживання

стероїдних гормонів, куріння, алкоголь, спадкові фактори.

Д. Цироз печінки, хронічний гепатит, паразитарні захворювання печінки, афлатоксини, тривале вживання андрогенів, куріння, алкоголь, спадкові фактори.

Е. Низькокалорійне харчування, гепатит А, цироз печінки, афлатоксини, тривале вживання стероїдних гормонів, куріння, алкоголь, спадкові фактори.

42. Які початкові симптоми раку печінки?

А. Загальна слабкість, схуднення, зниження апетиту, порушення смаку, тяж-

кість або біль в епігастральній ділянці, субфебрилітет, наявність пальпованого утвору.

В. Нудота, блювання, загальна слабкість, виснаження, погіршення апетиту, порушення смаку, тяжкість або біль в епігастральній ділянці, субфебрилітет, наявність пальпованого утвору.

С. Субіктеричність шкіри і склер, схуднення, погіршення апетиту, порушення смаку, сильний біль в епігастральній ділянці, субфебрилітет, асцит.

Д. Жовтяниця, темна сеча, загальна слабкість, схуднення, погіршення апетиту, порушення смаку, нападopodobний біль в епігастральній ділянці, субфебрилітет, наявність пальпованого утвору.

Е. Загальна слабкість, схуднення, відрижка, розлади випорожнень, зниження апетиту, порушення смаку, біль у правому підребер'ї, субфебрилітет, наявність пальпованого утвору.

#### 43. Основні методи діагностики первинного раку печінки.

А. УЗД, доплерографія, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

В. Визначення рівня АФП, КТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

С. Визначення рівня АФП, РЕА й СА 19—9, КТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

Д. КТ і рентгенографія печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

Е. КТ печінки з контрастуванням, трепанобіопсія під контролем КТ/УЗД.

#### 44. Чоловік 57 років, який раніше зловживав алкоголем, протягом півроку скаржиться на поганий апетит, біль в епігастральній ділянці,

гіркоту в роті, збільшення живота. При УЗД виявлено збільшення печінки, в правій частці — багатовузловий утвір без чітких меж, невеликої асцит. АФП — 30 мкг/л. Який попередній діагноз і тактика обстеження?

А. Цироз печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

В. Рак печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

С. Гепатоцелюлярний рак печінки? УЗД, визначення рівня РЕА і СА 19—9.

Д. Холангіоцелюлярний рак печінки? УЗД, КТ печінки, трепанобіопсія під контролем КТ/УЗД.

Е. Рак печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, контроль рівня АФП.

#### 45. У чоловіка, який раніше зловживав алкоголем, під час УЗД виявлено вузол неоднорідної щільності в правій частці печінки діаметром 5 см. Скарг немає, не схуд, апетит збережений. АФП — 10 мкг/л. Який попередній діагноз і тактика обстеження?

А. Рак печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, тонкогolgкова пункційна біопсія під контролем КТ/УЗД.

В. Цироз печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, біохімічні показники стану печінки.

С. Гепатоцелюлярний рак печінки? УЗД, визначення рівня РЕА і СА 19—9.

Д. Холангіоцелюлярний рак? УЗД, КТ печінки, трепанобіопсія під контролем КТ/УЗД.

Е. Вузлова форма цирозу печінки? УЗД з доплерографією, КТ і МРТ печінки з контрастуванням, контроль рівня АФП.

### 13.5. Рак ободової кишки

#### 46. Назвіть фактори ризику розвитку раку ободової кишки.

А. Вік понад 50 років; генетичні синдроми з розвитком поліпозу, аденоми

товстої кишки, виразковий коліт, хвороба Крона, пухлини в родині.

В. Генетична схильність, коліт, закрепи, дивертикулез, хвороба Крона, поліпо-

сигма, перенесені дизентерія і черевний тиф.

С. Перенесені кишкові інфекції, гострий і хронічний коліт, хронічні закрепи, дивертикульоз і дивертикуліт, пухлини в родині.

Д. Вік понад 70 років; дивертикули товстої кишки, хронічний коліт, хвороба Крона, рак товстої кишки у предків.

Е. Вік від 50 до 70 років; генетичні синдроми з розвитком хронічного коліту, закрепи, поліпоз товстої кишки, дивертикульоз і дивертикуліт, хронічні закрепи.

**47. Які основні причини розвитку раку ободової кишки?**

А. Вік понад 70 років, харчові канцерогени, хронічні закрепи, дивертикульоз, тютюнопаління, кишкові інфекції.

В. Генетична схильність, поліпоз кишок (аденоматоз), надмірне харчування і маса тіла, жирна м'яса і білково-вуглеводна їжа, бідна на клітковину, зловживання алкоголем (пиво).

С. Генетична схильність, дивертикульоз, надмірне харчування і маса тіла, груба рослинна їжа, багата на клітковину, прянощі.

Д. Вік понад 60 років, виробничі й харчові канцерогени, куріння, зловживання кавою, алкоголем, закрепи, дивертикульоз, кишкові інфекції.

Е. Хронічний коліт, дивертикульоз, надмірні харчування і маса тіла, харчові канцерогени, груба рослинна їжа, багата на клітковину, прянощі.

**48. Які ранні симптоми раку ободової кишки?**

А. Погіршення апетиту, закрепи, що змінюються проносами, здуття кишок.

В. Біль у животі, закрепи, симптоми кишкової непрохідності.

С. Кров або слиз у калі.

Д. Біль у животі, закрепи, що змінюються проносами, здуття кишок.

Е. Біль у животі, закрепи, що змінюються проносами, здуття кишок, мелена.

**49. Назвіть методи скринінгу раку ободової кишки.**

А. Визначення РЕА й ендоскопічна або КТ-колоноскопія один раз на 2 роки.

В. З появою «кишкових» скарг або у разі виявлення пухлинних маркерів — іригоскопія і колоноскопія.

С. Методи ефективного скринінгу раку ободової кишки не розроблено.

Д. Гемокульт-тест щороку (у разі позитивної реакції — колоноскопія) + колоноскопія (сигмоїдоскопія) кожні 3—5 років.

Е. Іригоскопія кожні 5 років у пацієнтів із передраковою патологією.

**50. Які найчастіші клінічні прояви раку ободової кишки?**

А. Біль у животі, поганий апетит, кров у калі, метеоризм, мелена, кахексія, закрепи або проноси.

В. Сильний біль у животі, спотворення смаку, кахексія, мелена, анемія, підвищення температури тіла, закрепи.

С. Погіршення апетиту, нудота й блювання, схуднення, біль у животі, анемія, субфебрилітет, закрепи.

Д. Погіршення апетиту, нудота й блювання, мелена, анемія, субфебрилітет, закрепи, метеоризм.

Е. Непостійний біль у животі, кров у калі, анемія, субфебрилітет, закрепи, що змінюються проносами.

**51. Хвора, 56 років, скаржиться на періодичний біль у правій половині живота, субфебрилітет, тривалі закрепи, що змінюються проносами, двічі була темна кров у калі. Гемоглобін — 102 г/л, еритроцити — 3,2. Протягом багатьох років страждає на хронічні закрепи, геморой. Під час ректороманоскопії патології у прямій і сигмоподібній кишці не виявлено, діагностовано зовнішній геморой. Який можливий діагноз? Визначте план і тактику обстеження.**

А. Рак правої половини ободової кишки. Колоноскопія або іригоскопія.

В. Хронічний коліт, закрепи, геморой. Дієтоterapia, проносні, контроль через 2 міс.

С. Хронічний коліт, геморой. Дослідження пасажу контрастної речовини по товстій кишці, симптоматична терапия, контроль через 2 міс.

Д. Рак ободової кишки, закрепи. Дослідження пасажу контрастної речовини

по товстій кишці, визначення пухлинних маркерів.

Е. Рак ободової кишки. Дослідження пухлинних маркерів, КТ черевної порожнини, іригоскопія.

52. Хворий, 57 років, скаржиться на періодичну слабкість, закрепи протягом багатьох років, упродовж 2 міс. закрепи трічі змінювалися проносами із смердючими випорожненнями; турбує геморої, періодично буває кров у калі. Гемоглобін — 108 г/л, еритроцити — 3,3. Під час ректороманоскопії патології у прямій і сигмоподібній кишці не виявлено, діагностовано внутрішній геморої. Визначте можливий діагноз, план і тактику обстеження.

А. Хронічний геморої, що кровоточить, анемія. Геморойдектомія, гемостимулювальна і симптоматична терапія.

В. Рак ободової кишки, компенсована кишкова непрохідність, анемія, геморої. Колоноскопія.

С. Хронічний геморої, що кровоточить, анемія. Консервативна, гемостимулювальна і симптоматична терапія.

Д. Початковий рак прямої кишки, анемія. Повторна ректороманоскопія з біопсією, визначення РЕА.

Е. Рак прямої кишки, анемія. Повторна ректороманоскопія з біопсією й імуногістологічним дослідженням.

53. Хворий, 59 років, скаржиться на закрепи протягом багатьох років, останнім часом закрепи змінюються проносами із смердючими випорожненнями. Алетит і маса тіла збережені. Гемоглобін — 118 г/л, еритроцити — 3,4. Під час ректороманоскопії патології у сигмоподібній і прямій кишці не виявлено. Який можливий діагноз, план і тактику обстеження.

А. Хронічний коліт, дисбактеріоз. Спостереження і лікування у гастроентеролога.

В. Хронічний коліт, закрепи, анемія. Спостереження і лікування у гастроентеролога і гематолога.

С. Рак ободової кишки, кишкова непрохідність, анемія. Колоноскопія або іригоскопія.

Д. Хронічний коліт, дисбактеріоз. Спостереження і лікування у гастроентеролога й інфекціоніста.

Е. Рак ободової кишки, анемія. Іригоскопія, визначення РЕА.

54. Хвора, 62 років, скаржиться на закрепи, помірну слабкість і субфебрилітет протягом 3 тиж. Гемоглобін — 118 г/л, еритроцити — 3,1, лейкоцити — 8,2. У правій клубовій ділянці пальпується нерухомий щільний болочий інфільтрат. Під час пальцевого дослідження патології у прямій кишці не виявлено. Визначте можливий діагноз, план і тактику обстеження.

А. Хронічний апендицит, параколічний абсцес, анемія. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

В. Апендикулярний інфільтрат, необхідні УЗД/КТ черевної порожнини.

С. Дивертикуліт ободової кишки, параколічний абсцес. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

Д. Рак правої половини ободової кишки, параколічний інфільтрат, анемія. Колоноскопія або іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

Е. Рак правої половини ободової кишки, анемія. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів (РЕА).

55. Хвора, 65 років, скаржиться на поганий апетит, закрепи, що змінюються профузними проносами із смердючими випорожненнями, підвищену температуру тіла до 38 °С протягом 13 днів. Гемоглобін — 118 г/л, еритроцити — 3,6, лейкоцити — 8,8, ШОЕ — 18 мм/год. Вище від пупка пальпується нерухомий щільний малоболочий інфільтрат. Під час фіброгастроскопії виявлено хронічний гастрит. Визначте імовірний діагноз, план і тактику обстеження.

А. Рак ободової кишки, анемія. Лапароскопія, УЗД/КТ черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів (РЕА).

В. Неспецифічний виразковий коліт, параколічний інфільтрат. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

С. Дивертикуліт ободової кишки, параколічний абсцес. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

Д. Хвороба Крона, параколічний абсцес, анемія. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

Е. Рак ободової кишки, параколічний інфільтрат, анемія. Колоноскопія або

іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

56. Хвора, 65 років, скаржиться на поганий апетит, нудоту, спрагу, сухість у роті, закріп протягом 8 днів, останні 2 дні навіть після клізми не відходять гази. Живіт трохи здутий, безболісний, перистальтика ослаблена. Під час ректороманоскопії пряма кишка порожня. Імовірний діагноз, план і тактику обстеження.

А. Рак ободової кишки, декомпенсована кишкова непрохідність. Оглядова рентгенографія черевної порожнини, колоноскопія або іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

В. Гострий коліт, дисбактеріоз, динамічна кишкова непрохідність. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини.

С. Дивертикуліт ободової кишки, цукровий діабет, декомпенсована кишкова непрохідність. Оглядова рентгенографія черевної порожнини, колоноскопія або іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини, детоксикаційна терапія.

Д. Хвороба Крона, динамічна кишкова непрохідність. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини, очисні клізми.

Е. Рак ободової кишки. Іригоскопія, УЗД/КТ черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів (РЕА), кишкові зрошення, клізми.

57. Назвіть основні форми спадкового раку товстої кишки.

А. Спадковий рак товстої кишки на тлі дивертикульозу та аденоматозу травного тракту.

В. Спадковий поліпозний рак ободової кишки (синдром Лінча); спадковий рак ободової кишки на тлі сімейного аденоматозу.

С. Спадковий рак сигмоподібної кишки на тлі дивертикульозу; спадковий рак товстої кишки на тлі поліпозу товстої кишки.

Д. Спадковий неполіпозний рак товстої кишки (синдром Лінча); спадковий рак товстої кишки на тлі сімейного фіброматозу.

Е. Спадковий рак висхідної ободової кишки (синдром Лінча); спадковий рак

низхідної ободової кишки на тлі сімейного ліпоматозу.

58. Які основні ознаки спадкового неполіпозного раку товстої кишки (синдром Лінча)?

А. Наявність у родині трьох—п'яти близьких родичів у трьох поколіннях, які хворіли на рак товстої кишки, з них один віком до 40 років.

В. Наявність у родині двох близьких родичів віком 55—65 років, які хворіли на рак товстої кишки.

С. Наявність у родині у двох поколіннях трьох близьких родичів і більше, які хворіли на рак товстої кишки, з них щонайменше один віком до 50 років.

Д. Наявність у родині кількох близьких родичів у двох поколіннях, які хворіли на рак травного тракту, з них один віком до 50 років.

Е. Наявність у родині більше ніж трьох близьких родичів у двох поколіннях віком 50—70 років, які хворіли на рак товстої кишки.

59. Хворий, 53 років, скаржиться на періодичну слабкість, закріпи протягом багатьох років, геморой, періодично буває червона кров у калі. Блідий. Гемоглобін — 108 г/л, еритроцити — 3,3. Під час колоноскопії патології у товстій кишці не виявлено, діагностовано кровоточивий внутрішній геморой. У батька був рак товстої кишки. Визначте імовірний діагноз, тактику ведення хворого.

А. Хронічний коліт, анемія. Визначення пухлинних маркерів і колоноскопія 2 рази на рік.

В. Початковий рак товстої кишки, анемія. Визначення пухлинних маркерів.

С. Передрак товстої кишки, геморой, анемія. Лікування у проктолога, щорічне визначення пухлинних маркерів.

Д. Кровоточивий геморой, анемія. Хірургічне лікування, спостереження у проктолога, колоноскопія щороку.

Е. Хронічний коліт, закріпи, анемія. Визначення пухлинних маркерів 2 рази на рік.

60. Пацієнта, 60 років, періодично турбують закріпи, переважно після порушення дієти. Апетит і маса тіла збережені. У матері в 75 років був рак товстої кишки. Визначте імовір-

ний діагноз, тактику обстеження і ведення хворого.

А. Хронічний коліт, закрепи. Визначення пухлинних маркерів СА 19—9 і РЕА 2 рази на рік.

В. Початковий рак товстої кишки. Визначення пухлинних маркерів.

С. Передрак товстої кишки. Іригоскопія і щорічне визначення пухлинних маркерів СА 19—9 і РЕА.

Д. Хронічний коліт, іригоскопія. Визначення РЕА і колоноскопія 2 рази на рік.

Е. Хронічний коліт. Колоноскопія, гемокульт-тест щорічно і колоноскопія один раз на 3 роки.

### 13.6. Рак прямої кишки

**61. Назвіть ранні симптоми раку прямої кишки.**

А. Тенезми, патологічні виділення (слиз, кров, гній), кров у калі, біль під час дефекації, закрепи.

В. Загальна слабкість, поганий апетит, патологічні виділення (слиз, кров, гній), кров у калі, біль під час дефекації.

С. Інтоксикація, загальна слабкість, патологічні виділення (слиз, кров, гній), кров у калі, біль під час дефекації.

Д. Закрепи, діарея, тенезми, патологічні виділення (слиз, кров, гній), мелена, біль під час дефекації.

Е. Нудота, блювання, патологічні виділення (слиз, кров, гній), кров у калі, біль під час дефекації.

**62. Які методи первинної діагностики раку прямої кишки?**

А. Пухлинні маркери, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією або іригоскопія.

В. Пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією або іригоскопія.

С. Пальцеве ректальне дослідження, визначення пухлинних маркерів, іригоскопія.

Д. Пальцеве ректальне дослідження, іригоскопія, КТ органів малого таза.

Е. Дослідження калу на наявність атипичних клітин, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією або іригоскопія.

**63. Алгоритм діагностики раку прямої кишки.**

А. Визначення пухлинних маркерів, пальцеве ректальне дослідження, іригоскопія, КТ/МРТ грудної клітки і малого таза, гемокульт-тест.

В. Пухлинні маркери, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією або іригоскопія, КТ/МРТ черевної порожнини і грудної клітки.

С. Визначення РЕА, пальцеве ректальне дослідження, іригоскопія, МРТ черевної порожнини, сканування скелета.

Д. Пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією, колоноскопія/іригоскопія, рентгенографія органів грудної клітки, УЗД малого таза і заочеревинних лімфатичних вузлів.

Е. Дослідження калу на атипичні клітини, гемокульт-тест, ректороманоскопія (сигмоїдоскопія) з біопсією або іригоскопія, КТ/МРТ черевної порожнини.

**64. Які основні харчові фактори, що підвищують ризик розвитку раку прямої кишки?**

А. Безбілкова їжа, надмірна кількість солі, перець, часник, сурогатний алкоголь.

В. Голодування, безбілкова їжа, солоні продукти, надмірна кількість клітковини.

С. Харчові канцерогени, кава, прянощі, перець, часник, дефіцит клітковини.

Д. Надмірне харчування, вегетаріанство, рослинні жири, кава, перець.

Е. Надмірне харчування, м'ясна їжа, тваринні жири, алкоголь (пиво).

**65. Назвіть методи скринінгу раку прямої кишки.**

А. Гемокульт-тест 2 рази на рік (у разі позитивної реакції — колоноскопія) + колоноскопія (сигмоїдоскопія) кожні 3—5 років; іригоскопія з подвійним контрастуванням кожні 3—5 років.

В. Визначення РЕА 2 рази на рік, у разі позитивної реакції — ендоскопічна або КТ-колоноскопія.

С. З появою «кишкових» скарг або у разі виявлення пухлинних маркерів: гемокульт-тест, пальцеве ректальне дослідження, іригоскопія і колоноскопія.

Д. Методів ефективного скринінгу раку ободової кишки не розроблено.

Е. Визначення пухлинних маркерів та іригоскопія кожні 5 років у пацієнтів із



передраковою патологією; для «здорових» пацієнтів — обстеження у разі появи найменших скарг.

66. Чоловік, 45 років, блідий, скаржиться на загальну слабкість, кровотечі під час дефекації протягом року, під час пальцевого дослідження й ректороманоскопії визначається геморої, що кровоточить. Який імовірний діагноз і план обстеження?

А. Кровоточивий геморої, анемія. Аналізи крові, визначення РЕА.

В. Рак прямої кишки, кровоточивий геморої, анемія. Колоноскопія/іригоскопія, аналізи крові.

С. Рак прямої кишки. Необхідні колоноскопія/іригоскопія, аналізи крові, гомокульт-тест, визначення РЕА.

Д. Геморої, що кровоточить, анемія. Рак прямої кишки. Іригоскопія, аналізи калу на пухлинні клітини, визначення РЕА.

Е. Рак прямої кишки, анемія. Колоноскопія/іригоскопія, аналізи крові, визначення пухлинних маркерів.

67. Чоловік, 45 років, блідий, скаржиться на закрепи і біль під час дефекації протягом 3 міс., іноді відзначає незначні домішки слизу і крові в калі. Під час огляду виявлено хронічну тріщину заднього проходу. Повноцінне пальцеве дослідження неможливе через біль. Який імовірний діагноз і план обстеження?

А. Рак прямої кишки. Іригоскопія, аналізи крові, гомокульт-тест, визначення РЕА.

В. Тріщина заднього проходу. Аналізи крові, визначення РЕА.

С. Рак прямої кишки, тріщина заднього проходу. Колоноскопія/іригоскопія (під анестезією), аналізи крові, визначення РЕА.

Д. Тріщина заднього проходу, рак прямої кишки. Іригоскопія, аналізи калу на пухлинні клітини, визначення РЕА.

Е. Рак прямої кишки, анемія. Колоноскопія/іригоскопія, аналізи крові, визначення пухлинних маркерів.

68. Жінка, 62 років, скаржиться на закрепи і помірний біль під час дефекації протягом 3 міс., іноді відзначає незначні домішки слизу і крові в калі. Апетит і маса тіла збережені. Під час огляду виявлено хронічну тріщину заднього проходу. Ректальне дослідження неможливе через біль. Який імовірний діагноз і тактика обстеження?

А. Тріщина заднього проходу, рак прямої кишки. Іригоскопія, аналізи калу на пухлинні клітини, визначення РЕА.

В. Тріщина заднього проходу. Протизапальне лікування, аналізи крові, визначення РЕА. Після лікування за необхідності — обстеження.

С. Рак прямої кишки. Іригоскопія, аналізи крові, гомокульт-тест, визначення РЕА.

Д. Рак прямої кишки, тріщина заднього проходу. Для виключення пухлини показані колоноскопія/іригоскопія (під анестезією), аналізи крові, визначення РЕА.

Е. Рак прямої кишки, анемія. Колоноскопія/іригоскопія, аналізи крові, визначення пухлинних маркерів.

69. Чоловік, 55 років, скаржиться на періодичні закрепи, домішки червоної крові в калі. Під час ректороманоскопії виявлено невелику поліпозоподібну пухлину прямої кишки (2 см). У дядька й діда був рак товстої кишки. Який імовірний діагноз і тактика обстеження?

А. Рак прямої кишки. Сигмоїдоскопія/іригоскопія, УЗД/МРТ черевної порожнини.

В. Рак прямої кишки. КТ/МРТ черевної порожнини, визначення РЕА.

С. Рак прямої кишки. Сигмоїдоскопія, КТ/МРТ черевної порожнини.

Д. Рак прямої кишки. КТ/МРТ черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів.

Е. Рак прямої кишки. Колоноскопія/іригоскопія, КТ черевної порожнини.

Відповіді: 1 — А; 2 — В; 3 — Е; 4 — Д; 5 — А; 6 — А; 7 — В; 8 — С; 9 — Д; 10 — Е; 11 — А; 12 — Д; 13 — Е; 14 — А; 15 — В; 16 — С; 17 — Д; 18 — Е; 19 — А; 20 — В; 21 — С; 22 — Д; 23 — Е; 24 — А; 25 — В; 26 — Е; 27 — А; 28 — В; 29 — А; 30 — Д; 31 — Е; 32 — А; 33 — А; 34 — А; 35 — А; 36 — А; 37 — А; 38 — А; 39 — А; 40 — А; 41 — А; 42 — А; 43 — А; 44 — А; 45 — А; 46 — А; 47 — В; 48 — С; 49 — Д; 50 — Е; 51 — А; 52 — В; 53 — С; 54 — Д; 55 — Е; 56 — А; 57 — В; 58 — С; 59 — Д; 60 — Е; 61 — А; 62 — В; 63 — Д; 64 — Е; 65 — А; 66 — А; 67 — С; 68 — Д; 69 — Е.

### **ПУХЛИНИ ЛЕГЕНЬ І СЕРЕДОСТІННЯ**

#### **14.1. ПУХЛИНИ ЛЕГЕНЬ**

##### **14.1.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЛЕГЕНЬ**

Доброякісні пухлини легень становлять від 7 до 10 % усіх пухлин легень і до 15—20 % усіх кулеподібних утворень у легенях. Думка про рідкісність доброякісних пухлин легень є помилковою. Точна статистика цього різновиду пухлин відсутня. Частіше доброякісні пухлини легень трапляються в осіб молодого віку. Частота захворюваності чоловіків і жінок однакова.

Доброякісні пухлини легень частіше розвиваються з бронхів, рідше — з елементів легеневої тканини. Поняття «доброякісні пухлини» збірне, включає велику кількість пухлин різних генезу і гістологічної будови.

За гістологічною структурою доброякісні пухлини легень поділяють на 5 груп:

- 1-а — епітеліальні (папілома, аденома);
- 2-а — мезодермальні (фіброма, ліпома, лейоміома, хондрома, судинні, зернисто-клітинна міобластома, лімфангіома);
- 3-я — нейроектодермальні (невринома, нейрофіброма);
- 4-а — дизембріогенетичні (гамартома, тератома, світлоклітинна («цукрова») пухлина);
- 5-а — інші (гістіоцитома, ксантома, мезотеліома, ангіофолікулярна лімфома, слизово-асоційована лімфоїдна пухлина, хомодектома).

Центральні доброякісні пухлини легень становлять 30 %, периферичні — 70 %. За гістологічною будовою центральні пухлини у 85 % випадків представлені аденомою. З периферичних пухлин найчастіше (до 69 %) трапляються гамартоми.

Центральні пухлини у 86 % випадків локалізуються в головних і часткових бронхах. Із сегментарних бронхів пухлини розвиваються лише в 14 % випадків.

**Клінічна картина** доброякісних пухлин легень залежить від локалізації пухлини в легені, ступеня порушення бронхіальної прохідності в процесі її росту і характеру змін у легеневій тканині, але не від гістологічної структури пухлини. Відомо, що від появи перших клінічних симптомів до встановлення діагнозу доброякісної пухлини легень мінає в середньому 3 роки, варіюючи від 1 міс. до 20 років. Протягом цього періоду хворі неодноразово обстежуються і лікуються в терапевтичних стаціонарах.

Найяскравішу клінічну картину мають центральні пухлини. Підозра на центральну доброякісну пухлину легень повинна виникати завжди, якщо особи молодого і середнього віку скаржаться на кашель і кровохаркання. Дуже важливими чинниками є тривалість цих симптомів, а також наявність рецидивуючої пневмонії або хронічного легеневого нагноєння.

Тривалий (протягом кількох років) кашель — найчастіший і відносно ранній симптом, реєструється у 62 % хворих. Спочатку кашель сухий, згодом з'являється слизисто-гнійне мокротиння.

Температура тіла підвищується в 75 % хворих із центральною доброякісною пухлиною легень.

Задишка — у 70% хворих внаслідок часткового або повного бронхостенозу, який супроводжується виключенням з вентиляції частки або всієї легені.

Біль у грудній клітці — у 65 % хворих, спричинений запальними змінами в легені внаслідок порушення прохідності бронха.

Кровохаркання вважається раннім клінічним симптомом центральної доброякісної пухлини легень.

Аналіз клінічної симптоматики дає підстави запровадити в практику поняття про синдром центральної доброякісної пухлини легень. Для цього синдрому характерні: молодий або зрілий вік хворих, тривалість захворювання, періоди погіршення і покращання, кашель, кровохаркання, рецидивна пневмонія, хронічні легеневі нагноєння.

Периферичні доброякісні пухлини легень, незалежно від їхньої гістологічної будови, зазвичай не мають патогномонічних клінічних симптомів і отже, типової клінічної картини. Синдрому периферичної доброякісної пухлини властиві округла патологічна тінь у легені, яку виявляють під час рентгенологічного дослідження, анамнестичні дані про тривале існування патологічної тіні, стабільність її розмірів або повільний ріст, відсутність чи слабка вираженість клінічних симптомів.

**Діагностика.** Аналіз клінічних спостережень свідчить про пізню діагностику центральних доброякісних пухлин легень. У більшості хворих діагноз встановлюють лише у стадії незворотних змін у ділянках погано вентильованої або взагалі невентильованої легеневої тканини.

Діагностику доброякісних пухлин починають із рентгеноскопії і рентгенографії легень. Можливості діагностики центральних і периферичних доброякісних пухлин легень різні. У разі звичайного рентгенологічного дослідження центральну пухлину запідозрити важче, ніж периферичну. Метод томографії дає змогу виявити тінь пухлини в бронху і характерну бронхіальну «куксу» із напівкруглим або напівовальним опуклим контуром.

КТ значно розширює можливості діагностики доброякісних пухлин легень.

Обов'язковим методом дослідження при центральних доброякісних пухлинах легень є бронхоскопія, завдяки якій можна оглянути пухлину, оцінити її локалізацію, характер росту, форму, колір, особливості поверхні і виконати біопсію. При периферичних утвореннях легень виконують бронхоскопію з трансбронхіальною біопсією, а також трансторакальну пункцію.

Цитологічне дослідження мокротиння діагностичного значення не має.

Нижче наведено характеристику найпоширеніших форм доброякісних пухлин легень.

**Аденома бронха** має близько 30 назв: ендотеліома, бронхіома, аденоматозний поліп тощо. Пухлина розвивається зі слизової оболонки бронха, частіше розташована в його просвіті на широкій основі, рідше — у тканині бронха (інтрамурально) або зовні від бронха (екстрабронхіально). Різновиди аденоми — пухлина у формі гантелі, пісочного годинника або айсберга. Встановлено тенденцію до поширення ендобронхіальних пухлин у бік головного бронха з основою в частково-

му або сегментарному бронху; при цьому вони стають рухливими. Форма аденоми частіше поліпоподібна, рідше часточкова або горбиста. Частина пухлини, розміщена у просвіті бронха, вкрита слизовою оболонкою (незміненою, стовщеною, стоншеною, вкритою виразками) рожевувато-червоного забарвлення, інколи із синюшним відтінком. Екстрабронхіальна частина пухлини росте експансивно у бік легені, оточена капсулою.

Розміри ендобронхіальної аденоми різні, у середньому 2—3 см. Периферична аденома досягає 10 см у діаметрі, оточена вираженою сполучнотканинною капсулою, щільноеластичної консистенції; на розрізі поверхня зерниста, жовтувато-сірого забарвлення.

**Папілома** — зазвичай центральна доброякісна пухлина. Плоскоклітинна папілома має вигляд сосочкових розростань фіброзної тканини, вкритих багат шаровим плоским епітелієм, що інколи містять домішки клітин, які продукують слиз. Ознаки дисплазії і тенденцію до рецидивування спостерігають рідко.

Перехідноклітинна папілома — пухлина сосочкової будови, що розвивається з респіраторного епітелію. Інколи виявляють ділянки вистилання з кубічного, циліндричного і навіть миготливого епітелію, а також плоского і такого, що секретує слиз. Після резекції можливі рецидиви, іноді — випадки малігнізації пухлини.

**Гамартома** (від грец. “гамартія” — помилка, вада) — доброякісна периферична пухлина легені, трапляється часто. Ендобронхіальну гамартому спостерігають рідко (1—12 % випадків). Периферична гамартома частіше локалізується в передніх сегментах легень. Часто трапляються поодинокі гамартони в одній або обох легенях. Гамартому розглядають як наслідок порушення розвитку в ембріональний період.

Форма пухлини зазвичай округла, поверхня дрібногорбиста або гладенька, консистенція щільна або щільноеластична. Пухлина чітко відмежована від прилеглої легеневої тканини, не має капсули, на розрізі сіруватого або сірувато-жовтуватого забарвлення, часто з вапняними включеннями.

Мікроскопічно пухлина представлена гіаліновим (рідше еластичним) хрящем атипової структури, оточеним прошарком жирової і сполучної тканини. Часто в гамартоні виявляють ділянки завапніння або скостеніння. У пухлині інколи виявляють гладкі м'язові волокна, скупчення лімфоїдних клітин. За ознакою переважання тканини виділяють хондроматозну (хондрогамартому, хондрома), ліпоматозну, лейоміоматозну і фіброматозну форми. Гамартома не малігнізується.

**Тератома** — утворення дизембріонального походження у вигляді дермоїдної кісти або щільної тератоми з елементами різних зародкових листків. Пухлина округлої форми, з горбистою поверхнею, щільноеластичної консистенції, діаметр варіює від 5 до 20 см. Стінка кісти утворена зі сполучної тканини, що вистелена одношаровим або багат шаровим епітелієм. Кіста складається з окремих порожнин з рідким вмістом жовтого або коричневого кольору. У порожнинах виявляють зуби, волосся, хрящі, кістки, сальні і потові залози, інколи органіодні утворення, шкіру.

**Судинні пухлини** легень виявляють у 3—4 % спостережень. До них належать гемангіоендотеліома, гемангіоперицитома, капілярна гемангіома і склерозуюча гемангіома. Усі вони переважно периферичні, округлої форми, щільної консистенції з вираженою сполучнотканинною капсулою, спостерігаються поодинокі і множинні пухлини, які можуть бути дуже великими — до 20 см. На розрізі поверхня їх блідо-рожевого або червоного кольору.

**Капілярна гемангіома** за гістогенезом є дизонтогенетичним утворенням, проте клініко-рентгенологічна і морфологічна картина відповідає доброякісній пухлині. Мікроскопічно пухлина має вигляд скупчення новоутворених капілярів. Капілярна гемангіома може повільно збільшуватися або залишатися стабільною.

До судинних доброякісних пухлин не слід відносити артеріовенозну аневризму — природжене дизонтогенетичне захворювання легень.

**Гемангіоендотеліома** спостерігають надзвичайно рідко, частіше буває поодинокую і розташовується глибоко в легеневій тканині. Мікроскопічно складається з шарів ендотеліальних клітин, що вистеляють просвіт судини зсередини.

**Гемангіоперицитома** трапляється дещо частіше, ніж гемангіоендотеліома, зазвичай розташовується субплеврально. У зв'язку з великою кількістю судин її інколи називають гломусною пухлиною, або гломусангіомою. Діаметр пухлини — від 2 до 15 см.

Мікроскопічно гемангіоперицитома складається з новоутворених капілярів, вистелених одношаровим епітелієм і оточених великими скупченнями перицитів, що лежать у вигляді пучків.

Гемангіоперицитома і гемангіоендотеліома можуть малігнізуватися, а після видалення — рецидивувати і метастазувати.

**Ангіолейоміома** — м'якотканинна м'язова пухлина, що локалізується в бронхах і легенях. Розвивається з гладеньких м'язових волокон бронхіальної стінки або кровоносних судин — бронхіальних артерій. Лейоміома має м'яку консистенцію і добре виражену капсулу. Центральна пухлина росте у вигляді поліпа на ніжці або широкій основі, рідше виникає перибронхіально. Периферична лейоміома може рости у вигляді множинних вузлів. На розрізі лейоміома рожевого кольору, зерниста, зі спіралеподібною волокнистістю. Мікроскопічно визначають пучки гладеньких волокон, переплетених між собою.

**Неврогенні пухлини** виявляють у 2 % усіх хворих із доброякісними пухлинами легень. Розвиваються з клітин шваннівської оболонки (невриноми, шванноми, лемоцитоми, нейрофіброми, неврилемоми), з елементів симпатичної нервової системи (гангліоневроми, симпатикобластоми), з нехромафінних парагангліїв (хемодектоми, феохромоцитоми).

Внутрішньолегеневу локалізацію спостерігають набагато частіше, центральні пухлини з ендобронхіальною локалізацією трапляються рідко. Найчастішими є невриноми і нейрофіброми, рідше — хемодектоми.

Макроскопічно це округлі щільні вузли неоднакових розмірів, з вираженою капсулою, на розрізі сірувато-жовтого забарвлення, з вогнищами порушення кровообігу і кістами. Ці пухлини ростуть повільно.

Злоякісне перетворення нейрофіброми спостерігають у 16,6 % хворих.

**Фіброма** — досить часта пухлина, становить до 8 % усіх доброякісних пухлин легень. Буває периферичною, рідше — центральною. Ендобронхіальна форма — поліпоподібне утворення розміром 1—2 см, з гладенькою поверхнею.

Внутрішньопаренхіматозна пухлина росте у вигляді пухлинного вузла округлої або овальної форми, з горбистою поверхнею, щільноеластичної консистенції. Горбистість інколи різко виражена і створюється враження, що пухлина складається з двох-трьох вузлів і більше. Фіброма може досягати гігантських розмірів і займати майже половину грудної порожнини. Може локалізуватися в обох легенях і бути множинною.

**Лікування** доброякісних пухлин легень хірургічне. При центральних пухлинах можливий варіант ендоскопічного видалення новоутворення в бронху і хірургічний, який полягає в торакотомії і виконанні лобектомії або пневмонекомії. Проте останнім часом віддається перевага реконструктивно-пластичним операціям, що дають змогу поєднувати достатній радикалізм з максимально можливим збереженням легеневої тканини.

Існують три види реконструктивно-пластичних операцій: вікончаста резекція бронха із зашиванням дефекту, циркулярна резекція бронха з накладанням бронхіального анастомозу, циркулярна резекція бронха з видаленням однієї або двох часток легені і накладанням бронхового анастомозу.

Хворі з периферичними доброякісними пухлинами легень підлягають хірургічному лікуванню за відсутності значного операційного ризику. Вибір і технічне виконання оперативних втручань менш складні, ніж при центральних пухлинах. Характер пухлин у вигляді ізольованих і інкапсульованих вузлів дає змогу виконувати економні операції: енуклеацію пухлини, клиноподібну або сегментарну резекцію легені. Показання до лобектомії бувають у край рідко.

### 14.1.2. РАК ЛЕГЕНІ

Рак легені (РЛ) — одне з найпоширеніших пухлинних захворювань людини — залишається нерозв'язаною медичною і соціальною проблемою. З початку 80-х років ХХ ст. РЛ у більшості промислово розвинених країн світу посідає 1-е місце в структурі онкозахворюваності населення. Підвищується і показник смертності від РЛ: з 4,5 млн мешканців планети, що помирають від раку, понад 1,2 млн щороку вмирає від злоякісних новоутворень легень. Останніми роками у світі щороку реєструють до 1,4 млн нових випадків РЛ, що становить 12—13 % від загальної кількості злоякісних новоутворень. Понад 60 % осіб, які захворіли, — жителі розвинених країн.

Значно частіше РЛ уражує чоловіків, аніж жінок, у співвідношенні 6 : 1. Нині кожний 20-й чоловік у світі помирає від РЛ. Однак показник захворюваності жіночого населення також продовжує підвищуватися і протягом останніх 40 років майже подвоївся. Пік захворюваності припадає на старші вікові групи і досягає у чоловіків віком понад 70 років близько 400 на 100 тис. населення, а в жінок — 50—60 на 100 тис. Середній вік хворих на РЛ — 60—65 років.

Найвищі показники захворюваності у світі спостерігають у афроамериканців США (99,1 — чоловіки, 38,5 — жінки), корінного населення Нової Зеландії (відповідно 99,7 і 72,9) і Шотландії (79,8 і 33,7). Високі показники захворюваності чоловічого населення Італії (Трієст) — 85,7, Словаччини — 79,1, Росії — 69,8. Помірні показники серед чоловічого населення Північної Європи (24—34), Бразилії (28,6) й Ізраїлю (28). Мінімальні показники захворюваності для осіб обох статей реєструють у Малі й Уганді (4,2—5,3 — чоловіки, 0,4—1,5 — жінки).

Порівняно високі показники захворюваності жіночого населення (23—31) у Великій Британії, Данії, Ісландії, Гонконгу і Сингапурі.

Україна належить до держав з високим показником захворюваності на РЛ — 37,9 (чоловіки — 67,3, жінки — 12,7), щороку вперше захворюють 16—17 тис. Найвищі показники захворюваності (40—60) у Кіровоградській, Запорізькій, Миколаївській, Херсонській областях і в м. Севастополі. Нижчий показник захворюваності у західних областях — Прикарпатті й Закарпатті.

Протягом останніх 25 років (1985—2008) показник захворюваності на РЛ в Україні знизився з 50,6 до 37,9, швидше за все не внаслідок профілактики захворювання, а через скорочення середньої тривалості життя. Водночас низькою залишається виявленість РЛ I—II стадії (17,5 і 22,2 % відповідно), підвищився показник однорічної летальності (58,2 і 63,9 % відповідно), що свідчить про низьку ефективність обраної тактики боротьби із цим захворюванням. Проблема РЛ не вирішено в усьому світі, навіть у США показник однорічної летальності становить 60 %, а 5-річної виживаності — 15 % (в Україні — 9,4 %).

**Етіологія.** Рак легені було описано ще в XVI ст. як рідкісне на той час захворювання, яке було виявлено у гірників Саксонії під назвою «злаякісна лихоманка». Уже в наш час було встановлено, що однією з причин захворювання міг бути високий вміст радіоактивного газу радону в повітрі шахтних виробок.

Неухильне підвищення показника захворюваності на РЛ протягом усього XX ст. свідчить про наявність діючих факторів, що зумовлюють захворювання. Основними причинами РЛ вважають куріння, професійні шкідливості, забруднення атмосферного повітря хімічними канцерогенами й радіоактивними речовинами, підвищений рівень радіації. При цьому сумарна роль куріння і професійних чинників значно вища, ніж вплив забруднення повітряного середовища.

**Куріння** — основна причина виникнення хімічно індукованого РЛ. Численними дослідженнями доведено, що РЛ імовірно частіше виникає у курців, 75—86 % пухлин легень у чоловіків і до 45—60 % — у жінок зумовлені саме тютюкурінням. Ризик смерті від РЛ у разі тривалого тютюнопаління зростає в середньому в 10 разів. Стаж куріння — провідний чинник ризику розвитку РЛ. Особливо небезпечне куріння для осіб віком до 20 років.

Перші епідеміологічні праці, що свідчать про зв'язок між курінням і РЛ, були опубліковані наприкінці 30-х років минулого сторіччя в Німеччині. Однак до цього питання епідеміологи повернулися лише в середині 50-х років, коли серія незалежних досліджень переконливо довела взаємозв'язок куріння з ризиком розвитку РЛ. І лише через 10 років у Європі й США почали впроваджувати реальні заходи щодо активної боротьби з курінням.

Аерозоль тютюнового диму містить понад 3800 хімічних компонентів, з яких кілька десятків вважають канцерогенами (поліароматичні вуглеводні, нітросполуки тощо), що спричиняють розвиток не лише раку легені, а й злаякісних пухлин травного тракту, сечової і статеві систем. Не меншу небезпеку становить так зване пасивне куріння, оскільки курець вдихає лише 15 % тютюнового диму, а 85 % розсіюються у повітрі, згубно впливаючи на довкілля.

Агентство із захисту навколишнього середовища США вважає, що пасивне куріння спричинює 3 тис. випадків захворювання на РЛ у США щороку. За даними ВООЗ, у світі від хвороб, пов'язаних із тютюнопалінням, щороку помирають 6 млн осіб, у тому числі 500 тис. — жертви пасивного куріння. У зв'язку з цим можна лише привітати жорсткі заходи щодо заборони куріння в усіх громадських місцях, яких останнім часом вжито у багатьох країнах. Уже зазначено вірогідне зниження показника захворюваності в тих країнах, де проводять активну боротьбу із курінням і забороняють курити в громадських місцях.

**Професійні чинники** — друга за значущістю причина РЛ (від 4 до 40 % випадків). Підвищений показник захворюваності зазначають у працівників металургій-

ної, алюмінієвої, газової, гірничодобувної, текстильної, взуттєвої, шкіряної, меблевої промисловості, картонного виробництва, шахтарів, металургів і зварників.

Установлено етіологічний зв'язок РЛ із такими професійними чинниками: солі миш'яку, хрому і нікелю, радон і продукти його розпаду, гірничий газ, гематит. Особливу увагу необхідно звернути на професії, пов'язані з видобування і використанням азбесту, застосування якого з року в рік зростає.

Третя глобальна причина виникнення РЛ — *забруднення повітря хімічними й радіоактивними канцерогенами*. Не випадково показник захворюваності населення промислових регіонів значно вищий, ніж сільськогосподарських. Має значення і поєднання антропогенних і природних факторів; у безвітряну погоду концентрація шкідливих сполук у повітрі міст зростає в сотні разів, а димові шлейфи промислових підприємств поширюються на десятки кілометрів, «накриваючи» величезні простори.

Серед хімічних канцерогенів, що спричинюють розвиток РЛ, можна назвати такі як азбест, бензпірен, миш'як, нікель, хром, селен, кобальт, кадмій, берилій і багато інших.

Важлива роль у виникненні РЛ відводиться радіоактивним канцерогенам (гази, пил). Установлено, що накопичення радіонуклідів у тканині легені неминуче призводить до пригнічення функцій природних кілерів і пухлинної трансформації клітин. Тому фактор інгаляційного впливу радіоактивних аерозолів необхідно розглядати як одну з можливих причин виникнення РЛ.

Нині прийнято вважати, що у виникненні центрального РЛ, який розвивається у великих бронхах, основну роль відіграють канцерогенні чинники, що містяться у вдихуваному повітрі. У разі периферичного раку основним, мабуть, є гематогенний або лімфогенний шлях потрапляння канцерогенів у легені. Щодо хронічних запальних захворювань легень, то варто визнати найбільш обґрунтованою точку зору, відповідно до якої різні хронічні захворювання легень, у тому числі професійні й туберкульоз, підвищують ризик виникнення пухлини, створюючи несприятливе тло, на якому відбувається пухлинна трансформація.

Вплив *спадкового фактора* у виникненні РЛ можна вважати доведеним. Однак із цим пов'язане виникнення усього 3—5 % пухлин. Проте за наявності в родині злоякісної пухлини ризик появи новоутворень у прямих родичів у 3 рази вищий, а за наявності подібних захворювань у двох—трьох предків імовірність розвитку раку зростає ще більше. Пухлини, зумовлені спадковими факторами, зазвичай виникають в осіб молодого віку і перебігають дуже агресивно. Усі фактори ризику виникнення РЛ можна об'єднати у дві групи:

1-а — генетичні фактори: первинна множинність пухлин, три й більше випадки захворювання на рак у прямих родичів;

2-а — модифікуючі фактори, до яких належать:

а) екзогенні — тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища, професійні шкідливості;

б) ендогенні — хронічні захворювання легень, вік понад 45 років.

На підставі цього формують групи підвищеного ризику розвитку РЛ:

- чоловіки й жінки віком понад 45 років, що багато або тривалий час курять;

- особи, які тривалий час хворіють на хронічні захворювання бронхолегеневої системи;



- особи, які працюють з азбестом, солями кольорових і важких металів, джерелами радіоактивного випромінювання, іншими професійними шкідливостями;
- пацієнти з обтяженою спадковістю.

**Патогенез.** Найчастіше злоякісна пухлина розвивається у слизовій оболонці бронхів різного калібру й посутньо є бронхокарциномою. Малігнізація нормальної клітини — це наслідок багатоступінчастого процесу генетичних порушень. Відомі мікромутації, виявлені під час дослідження пухлин легень (табл. 10).

Таблиця 10. Мутації, виявлені при раку легень

| Ген        | Мутації, що активуються                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EGFR       | Переважно in-frame делеції і місенс-мутації, що локалізуються в кіназному домені. Виявляють приблизно у 30 % випадків РЛ у представників східно-азійських країн і в 10 % випадків пухлин у пацієнтів інших рас і національностей. Трапляються майже винятково в аденокарциномах |
| HER2       | In-frame інсерції, що локалізуються в кіназному домені. Виявляють приблизно в 10 % випадків і лише в аденокарциномах                                                                                                                                                            |
| K-ras      | Місенс-мутації зазвичай локалізуються в кодоні 12. Спостерігають у 15–20 % випадків плоскоклітинних карцином (переважно в аденокарциномах), ніколи не виявляють при дрібноклітинному РЛ                                                                                         |
| MET        | Місенс-мутації, що трапляються з помірною частотою і локалізуються в семафориновому або юкстамембранному доменах. Спостерігають при недрібноклітинному і дрібноклітинному РЛ                                                                                                    |
| Ген        | Мутації, що інактивуються                                                                                                                                                                                                                                                       |
| p53        | Трапляються приблизно у 90 % випадків дрібноклітинного РЛ і у 50 % недрібноклітинного РЛ                                                                                                                                                                                        |
| RB1        | Часто трапляються при дрібноклітинному РЛ; не виявляють їх при недрібноклітинному РЛ                                                                                                                                                                                            |
| p16INK4a   | Часто трапляються при недрібноклітинному РЛ; не виявляють при дрібноклітинному РЛ                                                                                                                                                                                               |
| LKB1/STK11 | Часто трапляються (> 25 %) транскрипційні мутації в аденокарциномах                                                                                                                                                                                                             |
| MYO18B     | Помірна частота місенс-мутацій при дрібноклітинному і недрібноклітинному РЛ                                                                                                                                                                                                     |
| M6P/IGF2R  | Місенс- і транскрипційні мутації часто виявляють у плоскоклітинних карциномах                                                                                                                                                                                                   |
| CHFR       | Місенс-мутації трапляються доволі рідко                                                                                                                                                                                                                                         |
| BR         | Місенс- і транскрипційні мутації трапляються доволі рідко                                                                                                                                                                                                                       |

У патогенезі й прогресуванні РЛ важливу роль відіграють механізми паракринної і аутокринної стимуляції. У разі аутокринної стимуляції пухлинні клітини продукують фактори росту, що змушують їх безперервно ділитися, наприклад при недрібноклітинному раку легень (НДРЛ) можуть виділятися: епідермальний фактор росту (EGFR), нейрорегулін, інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF1), фактор росту гепатоцитів (HGF). Усі ці фактори вступають у взаємодію з відповідними рецепторами на поверхні пухлинної клітини. Молекули—переносники сигналу передають сигнал факторам транскрипції, які ініціюють синтез білків, що стимулю-

ють клітинну проліферацію. Сукупність генів пухлинної клітини можна поділити на дві групи: онкогени, відповідальні за проліферацію клітини й метастазування, і гени-супресори, які гальмують процеси проліферації, що стимулюють диференціювання клітини й апоптоз. Пухлинна клітина внаслідок низки причин (мутації, неправильний обмін хромосомами й генетичною інформацією) містить дефектну генетичну інформацію, внаслідок чого виникає активація онкогенів, що стимулює процеси клітинного розподілу, пухлинного росту і метастазування. Водночас пригнічується діяльність генів-супресорів, що перешкоджають безконтрольній клітинній проліферації. У разі НДРЛ виявлено також різні генетичні порушення процесів передачі внутрішньоклітинного сигналу, зокрема:

- пухлинні клітини експресують значно більшу кількість рецепторів епідермального фактора росту, ніж нормальні клітини епітелію бронхів, особливо при плоскоклітинному раку;

- при аденокарциномі — підвищений вміст на мембрані пухлинної клітини рецептора p185 і підвищена експресія гена *erb2* (HER2/neu), що кодує цей рецептор (зазначені зміни прямо пов'язані з низьким показником виживаності і можуть бути маркером лікарської резистентності пухлини);

- у 20—30 % хворих виникає точкова мутація гена RAS, унаслідок чого активується білок Ras, що стимулює клітинну проліферацію (мутація гена Ras — це наслідок впливу нітрозамінів тютюнового диму);

- у 50 % хворих на плоскоклітинний рак визначають гіперекспресію або ампліфікацію гена MYC, що призводить до стимуляції процесів проліферації пухлинної клітини.

Водночас доведено, що складний процес виникнення пухлини у слизовій оболонці бронха триває 10—15 років.

У розвитку пухлини виділяють так званий латентний період — час від початку дії канцерогенів до появи пухлини, що діагностується. Цей умовний період може тривати від 10 до 17 років залежно від інтенсивності розподілу пухлинних клітин, що визначає злоскісність пухлини.

Для розвитку пухлини діаметром 1—2 мм у середньому необхідно близько 20 подвоєнь пухлинної маси, при цьому пухлина подібних розмірів містить уже близько 1 млн пухлинних клітин в 1 мм<sup>3</sup>. Передбачають, що в 50 % випадків РЛ пухлина росте до діаметра 1 см (1 млрд пухлинних клітин) упродовж понад 7 років.

Пусковим моментом морфогенезу при центральному ендобронхіальному раку стає ушкодження бронхіального епітелію, внаслідок чого канцерогени починають впливати безпосередньо на базальні клітини, зумовлюючи базально-клітинну гіперплазію. На цьому тлі далі під впливом тривалої дії канцерогенів відбувається порушення клітинного диференціювання з розвитком плоскоклітинної метаплазії і згодом — плоскоклітинного раку.

Периферичний РЛ здебільшого розвивається у вогнищах пневмосклерозу внаслідок пневмонії, інфаркту, туберкульозу. У вогнищах плоскоклітинної метаплазії під впливом різних канцерогенних і неканцерогенних факторів розвивається дисплазія епітелію, на тлі якої згодом з'являється преінвазивна карцинома, частіше залозистого типу.

Складний процес метастазування відбувається шляхом відривання пухлинних клітин від основної пухлини, набуття ними здатності проникувати просвіт крово-

носних і лімфатичних судин, циркулювати в кровеносному руслі, виходити за межі судини, фіксуватися і розмножуватися в тканинах і органах. Розвиток метастазів визначається не лише властивостями пухлинних клітин, а й станом імунної системи. Як бачимо, не більше ніж 1 % пухлинних клітин, що циркулюють у кровеносному руслі, дають початок метастазам. Проте РЛ належить до пухлин з високим потенціалом лімфогенного й гематогенного метастазування.

**Класифікація раку легені.** Термін «рак легені» поєднує різні за морфогенезом, клінічними проявами, прогнозом і результатами лікування епітеліальні пухлини. Нині все різноманіття їх утворює три основні класифікації: клініко-анатомічну, патоморфологічну і за стадіями захворювання.

*Гістологічна класифікація злоякісних пухлин легені* (1999, наведено найчастіші форми):

- 1.2. Преінвазивні ураження.
- 1.3. Злоякісні пухлини легень.
  - 1.3.1. Плоскоклітинний рак (30 %).
  - 1.3.2. Дрібноклітинний рак легені (18,2 %).
  - 1.3.3. Аденокарцинома (30,7 %).
  - 1.3.4. Великоклітинний рак (9,4 %).
  - 1.3.5. Залозисто-плоскоклітинний рак (1,5 %).
  - 1.3.6. Рак із плеіоморфними й саркоматозними елементами.
  - 1.3.7. Карциноїдні пухлини (1,0 %).
  - 1.3.8. Рак бронхіальних залоз (на зразок слинної залози).

У практичній роботі для обліку «агресивності» пухлини класифікацію доповнюють оцінюванням ступеня диференціювання пухлини (G) — високодиференційована (менш злоякісна) або низькодиференційована (більш злоякісна). Частота гістологічних типів залежить від клініко-анатомічної форми пухлини.

При центральному РЛ частіше трапляється плоскоклітинний рак, при периферичному — аденокарцинома. У чоловіків частіше буває плоскоклітинний рак, у жінок — аденокарцинома (в 4 рази частіше, ніж у чоловіків). Останнє, вочевидь, зумовлене тим, що причини виникнення РЛ у чоловіків і жінок різняться.

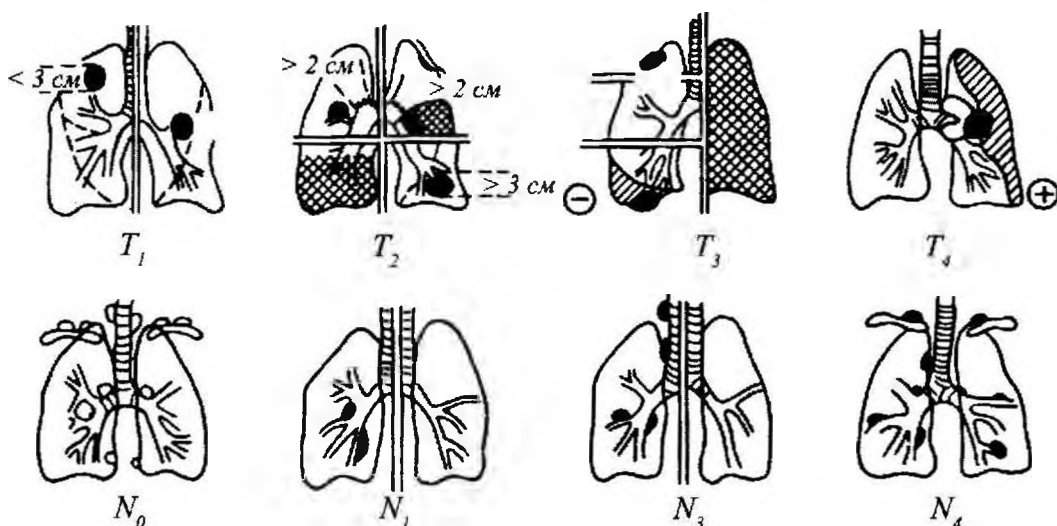
*Дрібноклітинний (ДРЛ) рак легені* через його агресивність, схильність до раннього метастазування й інші біологічні особливості, що визначають специфіку лікування, виділено в окрему групу.

*Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ)* об'єднує всі інші типи РЛ. Це пояснюється тим, що нині наслідки лікування різних гістологічних форм НДРЛ приблизно однакові й гістологічну структуру поки що мало враховують під час визначення тактики лікування. Анатомічну класифікацію стадій раку легень показано на мал. 15.

### **Класифікація раку легені за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами легень є внутрішньогрудні і надключичні. Безпосереднє проростання пухлиною лімфатичних вузлів класифікується як метастази в лімфатичні вузли.



Мал. 15. Анатомічна класифікація стадій раку легень

| $T_x$ | Позитивна цитологія                                                                                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $T_1$ | Пухлина менша ніж 3 см                                                                                                                                              |
| $T_2$ | Пухлина більша ніж 3 см, переходить на головний бронх більше ніж на 2 см від біфуркаційного кіля, проростає вісцеральну плевру, частковий ателектаз                 |
| $T_3$ | Пухлина проростає грудну стінку, діафрагму, перикард, медіастинальну плевру, головний бронх на відстань менше ніж 2 см від біфуркаційного кіля; тотальний ателектаз |
| $T_4$ | Інвазія пухлини в середостіння, серце, великі судини, трахею, стравохід, окремі вузли в тій самій частці легені; злоякісний випіт                                   |
| $N_1$ | Залучені перибронхіальні лімфатичні вузли, корені легені на боці ураження                                                                                           |
| $N_2$ | Середостіння на боці ураження                                                                                                                                       |
| $N_3$ | Середостіння з протилежного боку, надключичні лімфатичні вузли                                                                                                      |
| $M_1$ | Виявляють віддалені вузли в іншій частці легені                                                                                                                     |

#### Групування за стадіями

| <i>Oculti carcinoma</i> | $T_x$      | $N_0$      | $M_0$ |
|-------------------------|------------|------------|-------|
| Стадія 0                | $T_0$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IA               | $T_1$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IB               | $T_2$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIA              | $T_1$      | $N_1$      | $M_0$ |
| Стадія IIB              | $T_2$      | $N_1$      | $M_0$ |
|                         | $T_3$      | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIA             | $T_1, T_2$ | $N_2$      | $M_0$ |
|                         | $T_3$      | $N_1, N_2$ | $M_0$ |

|            |                |                |                |
|------------|----------------|----------------|----------------|
| Стадія ІІВ | Будь-яка Т     | N <sub>3</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>4</sub> | Будь-яка N     | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV  | Будь-яка Т     | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Метастазування.** Для РЛ характерне лімфогенне метастазування. Згідно з Міжнародною анатомічною класифікацією (1980) лімфатичні вузли легень і середостіння поділяють на групи, що відповідають етапам регіонарного метастазування:

1) внутрішньолегеневі лімфатичні вузли, що лежать уздовж сегментарних бронхів — I етап метастазування;

2) бронхо-легеневі лімфатичні вузли, розташовані уздовж часткових бронхів і великих судин — II етап метастазування;

3) лімфатичні вузли, розміщені вздовж головних бронхів і навкололегеневих судин, верхні й нижні трахеобронхіальні — III етап метастазування;

4) паратрахеальні, превенозні, параезофагальні, парааортальні (медіастинальні) лімфатичні вузли — IV етап метастазування. Окрім цього, необхідно враховувати особливості зонального лімфовідтоку. У лівій легені відтік лімфи з верхньої частини верхньої частки спрямований у ліві паратрахеальні лімфатичні вузли, що з'єднуються з передніми лівими медіастинальними вузлами й вузлами в ділянці лівого поворотного нерва. Відтік лімфи з язичкових сегментів і верхньої частини нижньої частки спрямований у ліві й праві паратрахеальні, а також біфуркаційні лімфатичні вузли. Відтік лімфи від базальних сегментів нижньої частки спрямований у біфуркаційні лімфатичні вузли. Справа лімфовідтік з верхньої і середньої часток переважно спрямований у праві паратрахеальні лімфатичні вузли, з нижньої — у біфуркаційні.

На практиці процес лімфогенного метастазування дуже варіабельний і в кожному випадку індивідуальний. У разі блокування лімфатичних вузлів різними попередніми (запальними) патологічними процесами, що часто трапляються, розвивається дезорганізація лімфовідтоку і він стає хаотичним.

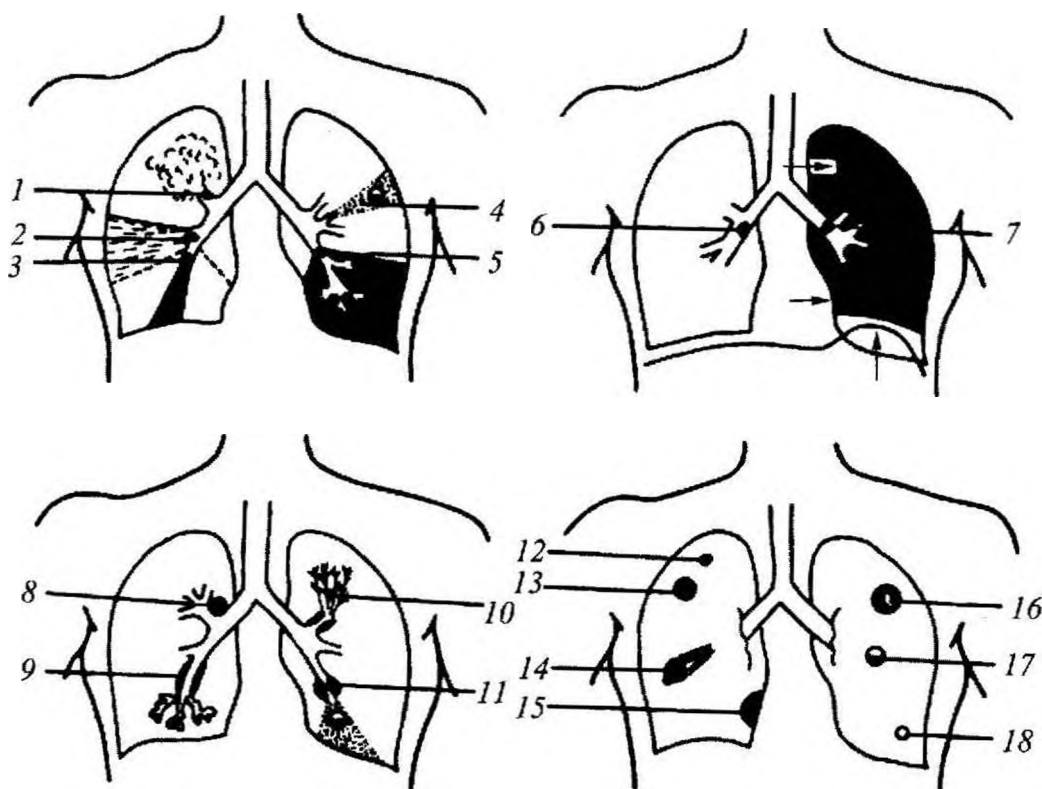
РЛ вирізняється високим метастатичним потенціалом: при I стадії метастази в регіонарні лімфатичні вузли виявляють у 10—16 % хворих, при II — у 30—40 %, при IIIA — у 70—80 %, IIIB — у 80—90 %. У 15—25 % хворих на РЛ виявляють так звані «стрибальні» метастази в лімфатичні вузли. Останнє є одним з основних аргументів на користь необхідності виконання розширеної лімфаденектомії в разі раку легень.

Гематогенні метастази в печінку виявляють у 40 % хворих, у мозок — у 25—40 %, у кістки — у 15—20 %, у надниркові залози — у 25—30 %, метастази в нирки — у 15—20 %.

**Клініко-анатомічна класифікація раку легень.** Найчастішими є дві основні клінічні форми РЛ — центральний і периферичний РЛ (мал. 16).

**Центральний РЛ (40—60 %)** — пухлина, що розвивається з великого (сегментарного, часткового, головного) бронха і супроводжується бронхообтураційним синдромом (ендобронховий, перибронхіальний вузловий, розгалужений).

**Периферичний РЛ (40—50 %)** — пухлина, що розвивається у слизовій оболонці дрібного й найдрібнішого бронха і росте у вигляді вузла, розташованого в периферичних відділах легень (вузловий, пневмонієподібний, бронхіоло-альвеолярний рак, рак верхівки легень або рак Панкоста).



**Мал. 16. Клінічні форми раку легені**

*Центральний рак легені:* 1 — невелика за розмірами екзофітна ендобронхіальна пухлина (ЕЕП) спричинює синдром вікарної емфіземи; 2 — ЕЕП зумовлює гіповентиляцію середньої частки правої легені; 3 — ЕЕП провокує ателектаз нижньої частки правої легені. Штриховими лініями позначені анатомічні межі частки; 4 — ЕЕП зумовлює розвиток ателектазу, пневмоніту та абсцедування; 5 — пухлина нижнього часткового бронха. На ґрунті ателектазу та рецидиву пневмонітів утворюються бронхоекстази; 6 — невелика за розмірами ЕЕП проміжного бронха без порушення його прохідності. Клінічно: виражений бронхіальний синдром. Рентгенологічно: норма. Хворому показана бронхоскопія; 7 — ЕЕП дистальних відділів лівого головного бронха зумовлює ателектаз лівої легені; 8 — екзофітна перибронхіальна пухлина верхнього часткового бронха без порушення його прохідності. Рентгенологічно може визначатися синдром патології кореня легені. Пухлина візуалізується за допомогою комп'ютерної та сагітальної томографії. Ендоскопічно пухлина на визначається. Переважно морфологічна верифікація діагнозу відсутня; 9 — ендофітна перибронхіальна пухлина зумовлює розвиток бронхоекстазів; 10 — ендофітна перибронхіальна пухлина без порушення прохідності бронха. Рентгенологічно визначається синдром патології легеневого малюнка; 11 — ендофітна перибронхіальна пухлина спричинює ателектаз, пневмоніт, абсцедування.

*Периферичний рак легені:* 12 — невеликих розмірів округла тінь щільної консистенції; 13 — округла тінь більших розмірів, проте щільність її незначна; 14 — округла тінь поліциклічної форми з доріжкою ущільнення паренхіми в напрямку до кореня легені — явища лімфангоїту; 15 — навколосерцево розташована округла тінь; 16 — неправильної форми розпад у пухлині чітко візуалізується на томограмах; 17 — розпад і нагноєння пухлини на зразок абсцесу; 18 — повний розпад пухлини. Некротичні маси дреналися крізь бронх, утворилася порожнина типу кісти або каверни

*Атипові форми РЛ* трапляються рідше: *медіастинальна форма* — характеризується масивним проростанням середостіння і ураженням медіастинальних лімфатичних вузлів переважно з одного боку (часто супроводжується синдромом стиснення верхньої порожнистої вени); *кісткова форма* пов'язана з розвитком розгалуженого раннього метастатичного ураження кісток і розвитком больового синдрому; *мозкова форма* — наслідок метастатичного ураження головного мозку, супроводжується розвитком неврологічної симптоматики.

**Клінічна картина.** У початковій стадії і протягом доклінічного періоду РЛ упорядковані кількох років перебігає безсимптомно.

Клінічні прояви РЛ умовно можна ділити на три групи:

- 1-а — первинні (місцеві) симптоми, зумовлені власне пухлиною;
- 2-а — вторинні симптоми, пов'язані з розвитком ускладнень, зумовлених пухлинним ростом;
- 3-я — загальні симптоми, спричинені впливом пухлини на організм.

**Первинні симптоми** або місцеві прояви ендобронхового РЛ зумовлені власне пухлиною. Найчастішими з них є кашель, кровохаркання, біль у грудній клітці, субфебрилітет.

**Кашель** — найчастіший із ранніх симптомів РЛ, трапляється у 80—90 % хворих, здебільшого буває наслідком подразнення слизової оболонки бронха пухлиною, що росте, і супутнім місцевим запальним процесом. При ендобронхіальних пухлинах кашель виникає у ранній стадії захворювання, коли пухлина ще не виходить за межі бронха і не видима на рентгенограмах.

При перибронхіальних і периферичних пухлинах кашель з'являється пізніше у разі здавлювання або проростання бронха ззовні. Спочатку кашель непостійний, потім стає постійним, болючим, іноді нападоподібним. У курців і пацієнтів із супутньою патологією, у яких кашель був до виникнення пухлини, слід звернути увагу на зміну характеру кашлю, пов'язану з розвитком злоякісної пухлини.

**Кровохаркання** — другий за частотою, але найважливіший із ранніх симптомів РЛ (30—50 % хворих), який змушує більшість пацієнтів звернутися до лікаря. Кровохаркання на ранній стадії РЛ — наслідок звиразкування поверхні пухлини внаслідок розвитку запального процесу, тому кровохаркання, що надзвичайно важливо, може бути навіть при невеликих (1—2 мм) ендобронхіальних пухлинах. У такому разі кровохаркання частіше епізодичне, іноді — одноразове, у вигляді прожилок крові у мокротинні.

При поширених стадіях захворювання причиною кровохаркання найчастіше буває деструкція пухлини і внаслідок цього кровотеча із судин пухлини або легень. Тому мокротиння у вигляді малинового желе — це здебільшого ознака поширеного процесу.

Незважаючи на те що кровохаркання спостерігають при багатьох захворюваннях, необхідно в першу чергу виключити РЛ, тому обов'язково слід застосовувати бронхоскопічне дослідження.

**Субфебрильна температура** тіла може бути наслідком розвитку ателектазу або локального запального процесу в зоні ендобронхіальної пухлини.

**Біль у грудній клітці** трапляється у 30—40 % хворих на РЛ, переважно в разі поширеного пухлинного процесу: у разі проростання пухлиною парієтальної плеври, грудної стінки, трахеї, діафрагми, великих судин і нервових сплетень.

На ранній стадії РЛ болю майже не буває.

При поширеному РЛ існує низка специфічних болючих симптомів:

- біль у надключичній ділянці, що іррадіює в руку, — при раку верхівки легені (Панкоста), який проростає плечове нерве сплетення;
- біль у кістках і суглобах — у разі синдрому П'єра-Марі — Бамбергера;
- біль у кістках і хребті, зумовлений метастатичним процесом;
- біль голови — у разі метастазів у головний мозок.

**Вторинні симптоми** супроводжують поширений пухлинний процес. Найчастішими з них є задишка, гіпертермія, загальна слабкість, охриплість голосу, гідроторакс. *Задишку* спостерігають у 25—40 % хворих на РЛ, головним чином при центральному раку, що супроводжується obturaцією великого бронха. Часом задишка може бути рефлекторного характеру або зумовлюватися гемодинамічними порушеннями. Виражена задишка в стані спокою або фізичного навантаження зазвичай свідчить про наявність задавненого пухлинного процесу або гідротораксу (плеврит). *Гіпертермія* з підвищенням температури тіла до 38—39 °С найчастіше супроводжує obturaційне ускладнення при центральному раку (obturaційний пневмоніт, ателектаз) або є наслідком розвитку параканкрозного запального процесу. Інколи підвищення температури тіла зумовлене метастатичним процесом або загальним впливом пухлини на організм. У цьому разі протизапальна терапія неефективна. Підвищення температури тіла можливе під час розпаду периферичної пухлини з виникненням гнійної порожнини й рясним виділенням гнійного мокротиння, як при абсцесі легені.

До вторинних симптомів РЛ належить і так званий *синдром стиснення верхньої порожнистої вени (кава-синдром)*, що полягає у порушенні венозного відтоку від верхньої половини тулуба й голови внаслідок стиснення метастазами верхньої порожнистої вени. Синдром характеризується ціанозом, гіперемією і набряком шкіри голови й верхньої половини тулуба, розширенням шийних і підшкірних вен, появою сіткі міжвенозних анастомозів на передній грудній стінці. Синдром верхньої порожнистої вени — ознака неоперабельності пухлини. Його часто розцінюють як алергічну реакцію, дерматит тощо доти, доки не з'являться інші ознаки пухлинного процесу.

*Охриплість голосу* внаслідок ураження поворотного нерва й парезу гортані часто супроводжує поширений пухлинний процес, іноді при цьому буває захлинання їжею, особливо рідкою. Зміни голосу зазвичай пояснюють застудою, ларингітом тощо, тим більше, що спочатку вони можуть бути минушими. Розвіяти сумніви може лише ларингоскопія, під час якої виявляють парез голосової зв'язки. Наявність симптому здебільшого свідчить про неоперабельність пухлини, однак іноді, особливо ліворуч, радикальну операцію можна виконати.

*Синдром Горнера* (птоз, міоз, снопталм) привертає увагу звуженням очної щілини і є наслідком стиснення пухлиною симпатичного стовбура з протилежного боку.

*Дисфагія* при РЛ трапляється значно рідше і буває спричинена здавленням стравоходу збільшеними параезофагальними вузлами. У разі проростання пухлини легені в стравохід може з'явитися стравохідно-бронхова норія, що характеризується нападами кашлю під час споживання їжі й пиття. Під час контрастного рентгенологічного дослідження може потрапити зі стравоходу в дихальні шляхи.

*Гідроторакс* — досить часте явище при РЛ. Причини його різні — від порушення відтоку лімфи до канцероматозу плеври. Тому рідина може бути серозною, гемо-



рагічною, хільозною, гнійною. Масивний гідроторакс може супроводжуватися задишкою, кашлем, тахікардією. Плеврит може бути першим проявом РЛ. Про характер плевриту можна стверджувати лише після ретельного цитологічного дослідження ексудату. Якщо пухлинних клітин в ексудаті немає, правомірно порушувати питання про можливість хірургічного лікування РЛ.

**Загальні симптоми РЛ:** загальна слабкість, задишка, втомлюваність, погіршення апетиту, втрата маси тіла, зниження працездатності й інші прояви зазвичай супроводжують поширений пухлинний процес і не з'являються на ранній стадії захворювання.

**Паранеопластичні синдроми, пов'язані з РЛ.** Під впливом злоякісної пухлини, що секретує біологічно активні речовини, часом виникають так звані паранеопластичні синдроми неспецифічного характеру, які можуть навіть передувати розвитку клінічної картини раку. Клітини пухлини легені, що належать до APUD-клітин, можуть синтезувати біологічно активні речовини, які спричиняють виникнення різних синдромів і симптомів. Пухлина синтезує низку гормонів: АКТГ, АДГ, ТТГ, МСГ, паратиреоїдний гормон, соматотролін, інсулін, глюкагон, пролактин, окситоцин. Паранеопластичні синдроми, наведені нижче, трапляються у 10—20 % хворих на недрібноклітинний рак легені.

#### **Системні синдроми**

Анорексія, кахексія, зменшення маси тіла. Ліхотанка. Ортостатична гіпотензія. Небактеріальний ендокардит. Дерматоміозит/поліміозит. Системний червоний вовчак

#### **Шкірні синдроми**

Гіпертрихоз. Акрокератоз. Дерматоміозит. Акантоз. Легенева остеоартропатія. Герпетиформний кератит. Васкуліт

#### **Гематологічні синдроми**

Анемія/поліцитемія. Гіперкоагуляція. Тромбоцитопенічна пурпура. Диспротеїнемія (у тому числі амілоїдоз). Лейкоцитоз/лейкемоїдна реакція. Еозинофіліоз

#### **Ниркові синдроми**

Гломерулопатії. Тубулоінтерстиціальні порушення

#### **Неврологічні синдроми**

Периферична нейропатія. Міастенічний синдром Ламперта—Ітона. Некротична мієлопатія. Церебральна енцефалопатія. Втрата зору. Вісцеральна нейропатія

#### **Ендокринні або метаболічні синдроми**

Синдром Кушінга. Гіперкальціємія. Гіпонатріємія. Гіперглікемія. Гіпертензія. Акромегалія. Гіпертиреозидизм. Гіперкальцитоніємія. Гінекомастія. Галакторея. Карциноїдний синдром. Гіпоглікемія. Гіпофосфатемія. Молочно-кислий ацидоз. Гіпоурикемія. Гіперамілаземія

Клінічні прояви РЛ залежать від трьох основних факторів:

- 1) клініко-анатомічна форма захворювання;
- 2) наявність і локалізація віддалених метастазів;
- 3) системні порушення, зумовлені паранеопластичними синдромами.

**Клінічна картина периферичного РЛ.** У початковій стадії периферичного РЛ, коли невелика пухлина розвивається в периферичних відділах легені, протягом тривалого часу захворювання перебігає безсимптомно й може бути виявлене лише під час рентгенологічного дослідження. З ростом пухлини і поширенням її на прилеглі структури з'являються відповідні симптоми: при стисненні або інфільтрації

великого бронха — кашель, кровохаркання, задишка; при проростанні парієтальної плеври і грудної стінки — помірний непостійний біль у грудній клітці; у разі розпаду пухлини — підвищення температури тіла, кров'янисто-гнійне мокротиння.

**Клінічна картина пухлини верхівки легені (рак Панкоста).** При пухлинах верхівки легені, що швидко поширюються на грудну стінку, судини й нервові стовбури плечового сплетення, найчастіше спочатку біль з'являється у плечовому поясі і поступово іррадіює у верхню кінцівку, міжлопаткову ділянку. Пізніше до симптомів присьднується м'язова слабкість в ураженій кінцівці і синдром Горнера (у разі залучення до пухлинного процесу нижніх шийних симпатичних гангліїв). На рентгенограмах пухлина має вигляд патологічної тіні, розташованої на верхівці легені.

**Клінічна картина пневмонієподібного РЛ.** Пневмонієподібний периферичний РЛ вирізняється інфільтративним ростом пухлини, що виникла на рівні дрібних бронхів і альвеол. Клінічна картина спочатку подібна до клінічної картини млявого перебігу пневмонії: кашель, підвищення температури тіла, задишка, біль у грудній клітці, загальна слабкість, нездужання. Рентгенологічно виявляють негомogene ушільнення легеневої тканини без видимого пухлинного вузла. Для встановлення діагнозу необхідна біопсія легені.

**Клінічна картина центрального ендобронхіального РЛ.** Центральний ендобронхіальний рак росте в просвіті великого бронха, поступово спричинює його обтурацію і здебільшого супроводжується розвитком бронхообтураційного синдрому, характерного для цієї клінічної форми РЛ. Пухлина розвивається в слизовій оболонці великого бронха і вже на ранній стадії може супроводжуватися кашлем, кровохарканням і субфебрилітетом, що пов'язано з розвитком локального запального процесу в слизовій оболонці бронха навколо пухлини. Сама пухлина зазвичай не візуалізується на рентгенограмах на тлі щільної бронхіальної стінки і може бути виявлена лише під час бронхоскопії.

У разі неускладненого перебігу пухлинного процесу інших клінічних проявів раннього ендобронхіального раку немає і загальний стан хворого залишається без змін.

З початком розвитку бронхообтураційного синдрому, після настання повної обтурації бронха, ураженого пухлиною, з'являється більш виражена клінічна картина. У виникненні обтурації бронха беруть участь два основні фактори: пухлина, що майже повністю перекриває просвіт бронха, і набряк слизової оболонки бронха, що виникає з різних причин. Не випадково обтурація бронха пухлиною частіше виникає в холодну пору року, коли зростає ймовірність запального набряку слизової оболонки, зумовленого зовнішніми чинниками (інфекція, переохолодження).

Перша фаза бронхообтураційного синдрому — *рецидивний обтураційний пневмоніт* — починає розвиватися після повної обтурації бронха: посилюється (або з'являється) кашель; підвищується температура тіла; з'являється задишка (вираженість якої залежить від калібру ураженого бронха); можливий біль у грудній клітці, загальне нездужання. Ці симптоми є наслідком розвитку на тлі повної обтурації бронха запального процесу (пневмонії) у відключеній частині легені. У цю стадію більшість пацієнтів звертаються до лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла, кашель, задишку, біль у грудній клітці і лікуються з приводу грипу, респіраторних захворювань, пневмонії тощо. Описана клінічна картина відповідає кожному із цих захворювань, а звичайне рентгеновське дослідження

зазвичай не виявляє патології, тому що пухлину, розташовану ендобронхіально, на рентгенограмах не видно.

Унаслідок протизапальної терапії набряк слизової оболонки зменшується і прохідність бронха частково відновлюється — це сприяє відновленню дренажної функції бронха й швидкому купіруванню запального процесу. Клінічні прояви ослаблюються, нормалізується температура тіла, зменшується задишка — хворого визнають здоровим.

Друга фаза — *рецидивний обтураційний бронхіт* — неминуче настає після повторної обтурації бронха з розвитком уже описаної клінічної картини. Подібні епізоди можуть розвиватися кілька разів упродовж досить тривалого часу (5—12 міс.), доки не настане незворотна обтурація бронха.

Третя фаза — *вентильний стеноз* — передувє повній обтурації бронха впродовж короткого періоду (до 1—2 міс.), протягом якого повітря на вдиху (завдяки деякому розширенню просвіту бронха під час вдиху) проникає через звужений просвіт, але під час видиху вийти вже не може. Це призводить до емфізематозного здуття ураженої частини легені.

Четверта фаза — *гіповентиляція й ателектаз* — розвиваються на тлі повної незворотної обтурації бронха, анатомічна частина легені (сегмент, частка) або вся легеня зменшується в об'ємі і нарешті зникає її повітряність — фінальна стадія розвитку бронхообтураційного синдрому.

Рентгенологічні ознаки гіповентиляції й ателектазу різних відділів легені загальновідомі і в разі виявлення їх відразу ж виникає підозра про наявність центрального РЛ. Тривалість розвитку бронхообтураційного синдрому від першого епізоду обтурації бронха до формування ателектазу становить від кількох місяців до 1,5 року. За цей час багато хворих по кілька разів лікуються з приводу повторної пневмонії, загострень хронічного бронхіту, отримують протитуберкульозну терапію і навіть встигають відвідати протитуберкульозний санаторій.

Відомо, що 75 % хворих на центральний РЛ до встановлення правильного діагнозу консультують і лікують у понад двох—трьох лікувальних закладах. За цей час хвороба найчастіше набуває поширеного характеру. Тому надзвичайно актуально залишається проблема ранньої діагностики центрального РЛ у початковій стадії розвитку бронхообтураційного синдрому або до його початку.

**Центральний перибронхіальний вузловий рак** перебігає з менш вираженою клінічною картиною, обтурація бронха розвивається повільно і не завжди. Тому до розвитку обтурації бронха в клінічній картині переважають кашель, біль у грудній клітці, субфебрилітет. **Центральний перибронхіальний розгалужений рак** характеризується розростанням пухлинної тканини навколо бронхів у вигляді інфільтрату, що включає паренхіму легені, перибронхіальну клітковину й зовнішню стінку бронха. У початковій стадії діагностика захворювання становить певні труднощі через відсутність рентгенологічних й ендоскопічних змін. Клінічні прояви також більше нагадують хронічний запальний процес, що супроводжується кашлем зі слизистим або слизисто-гнійним мокротинням, болем у грудях, субфебрильною температурою тіла.

**Діагностика.** Проблема своєчасної діагностики РЛ не вирішено й досі, більше ніж 2/3 хворих мають поширені стадії захворювання, тому стійкого лікування вдається домогтися лише в 6—9 % хворих. Діагностика РЛ складається з двох послідовних етапів:

**I. Первинна діагностика** — установлення діагнозу, визначення клініко-анатомічної форми захворювання, гістологічної структури й ступеня диференціювання пухлини.

*Методи первинної діагностики РЛ* (рекомендовані для всіх пацієнтів):

1. Повне клінічне обстеження: фізикальний огляд, клінічний і біохімічний аналізи крові.
2. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, обов'язково у двох проекціях.
3. Бронхологічне дослідження з біопсією.
4. Трансторакальна пункція пухлини (у разі периферичного раку) під контролем КТ.
5. Патоморфологічна верифікація.

**II. Уточнювальна діагностика:**

- визначення ступеня поширення пухлини (стадіювання за системою TNM),
- оцінювання загального стану пацієнта (функціональний стан органів дихання, сечовиділення і серцево-судинної системи, лабораторні дані);
- визначення показань і протипоказань до лікування.

*Уточнювальні методи діагностики РЛ* (рекомендовані для пацієнтів, які потребують хірургічного або променевого лікування):

1. КТ грудної клітки й надниркових залоз.
2. УЗД органів черевної порожнини й грудної клітки.
3. Сканування кісток скелета.
4. Рентгенографія кісток скелета.
5. КТ або МРТ головного мозку.
6. Функціональне дослідження легень і серця.
7. Медіастиноскопія, медіастинотомія, торакоскопія, торакотомія за показаннями.

Причини пізньої діагностики РЛ достатньо вивчені й загальновідомі. Серед них лікарські помилки становлять 43 %; так званий прихований перебіг захворювання з мінімальними клінічними проявами — 33 %; небажання хворого звертатися до лікаря, незважаючи на наявність клінічних проявів захворювання — 24 %.

Насправді РЛ у 70—80 % випадків супроводжується клінічними проявами і стала думка про те, що захворювання має безсимптомний перебіг, глибоко помилкова. Складність полягає в тому, що численні симптоми не бувають специфічними лише для цього захворювання і цілком можливі в разі іншої бронхолегеневої патології. Тому хворі на РЛ довгостроково лікуються з приводу різних захворювань, які за клінічною картиною подібні до РЛ.

Доля хворого на РЛ у багатьох випадках вирішується під час первинного звернення до поліклініки загальної лікувальної мережі. Якщо лікар зуміє запідозрити або розпізнати ознаки РЛ, захворювання буде вчасно виявлено і пацієнт має шанси на успішне лікування. В іншому разі діагноз буде встановлено у запевненій стадії, коли надії на успішне лікування немає.

**Діагностика РЛ під час первинного звернення** є непростим завданням. Правильно зібраний анамнез може дати дуже важливу інформацію для встановлення

діагнозу. Особливу увагу потрібно звернути на час появи або зміни характеру кашлю, навіть давні поодинокі епізоди кровохаркання, незрозумілу гіпертермію, часті так звані застудні захворювання або повторну пневмонію протягом кількох останніх місяців. За даними В.І. Старикова (1997), 85 % хворих на центральний РЛ одноразово лікувалися з приводу пневмонії протягом року, а 30 % — лікувалися більше ніж 2 рази.

Анамнестичні дані, що дають змогу запідозрити РЛ:

- тривалий кашель, сухий або з мокротинням;
- зміна характеру кашлю у курця або хворого з хронічною бронхолегеневою патологією;
- прожилки крові в мокротинні або кровохаркання, навіть одноразове;
- повторні підвищення температури тіла без вірогідно встановленого діагнозу;
- повторна так звана пневмонія у тій самій легені;
- вказівки на можливість спадково зумовленої пухлинної патології.

Під час зовнішнього огляду ознаки захворювання виявляють переважно в пізній стадії РЛ. Звертають увагу на блідість шкірних покривів (анемія), ціаноз шкіри і набряк м'яких тканин тулуба й голови (кава-синдром), зміну голосу (парез гортані), звуження очної щілини (симптом Горнера), задишку, відставання однієї половини грудної клітки під час дихання, деформацію нігтьових фаланг у вигляді барабанних паличок.

Під час пальпації необхідно оцінити стан надкличечних, шийних, пахвових і пахвинних лімфатичних вузлів, болючість у різних відділах грудної клітки.

Для діагностики центрального РЛ величезне значення мають правильно виконані аускультация і перкусія грудної клітки.

За всією подібністю клінічних проявів центрального РЛ і запальних захворювань лише в разі бронхообтураційного синдрому виявляється так званий *симптомокомплекс «німої легені»*, що полягає в такому:

- у разі повної обтурації бронха (обтураційний пневмоніт, гіповентиляція, ателектаз) над ураженою ділянкою легені дихання або різко ослаблене, або взагалі не вислуховується;
- над ураженою ділянкою легені відсутні вологі й сухі хрипи, характерні для пневмонії і деяких інших легеневих захворювань;
- у разі неповної обтурації бронха (вентильний стеноз, гіповентиляція) над відповідною ділянкою легені наприкінці вдиху й видиху можна вислухати характерні запізнілі грубі свистячі хрипи (повітря важко проходить через звужений просвіт бронха);
- у разі обтурації бронха голосове тремтіння в проекції ураженої ділянки легені буде різко ослаблене порівняно з протилежним боком;
- перкуторно над ураженою ділянкою легені при пухлинній обтурації частіше вислуховується коробковий звук (емфізема внаслідок вентильного стенозу) або звичайний легеневий звук, при пневмонії — частіше вкорочення звуку;
- локальний грубий шум тертя плеври може свідчити про наявність канцероматозу плеври. Зазначені симптоми — наслідок обтурації бронха й відсутності руху повітря в бронхах ураженої ділянки легені дистальніше від пухлини. Тому наявність хоча б одного із симптомів, що свідчать про порушення прохідності бронхів, стає підставою для бронхологічного дослідження. Рентгенівське дослід-

ження в подібних випадках вважається недостатнім, а відсутність видимих змін на рентгенограмах не виключає ендобронхіальної патології.

Під час перкусії грудної клітки можна виявити коробковий звук (емфізема) або вкорочення звуку в разі ущільнення легеневої тканини, наявності пристінково розташованої пухлини й вільної рідини.

У тому разі, коли в плевральній порожнині є вільна рідина, вирішити питання — дихає легень чи ні — можна за допомогою простого прийому: хворого необхідно вкласти на здоровий бік; рідина переміститься до середостіння і дихання по пухвовій лінії вислуховуватиметься; якщо ж бронх obtурований, дихання не вислуховуватиметься.

**Інструментальні методи дослідження.** *Рентгенографія легень* — найпростіший і найдоступніший метод дослідження при РЛ, який обов'язково виконують у двох проєкціях, щоб виявити патологічні утворення, приховані за тінню серця або куполами діафрагми. Відомі випадки, коли лише по прямій рентгенограмі за пухлину легень вважали новоутворення, розміщені в грудній залозі або м'яких тканинах грудної стінки. Найефективнішим рентгенівське дослідження буває в разі периферичних і перибронхіальних пухлин, яке дає змогу виявити новоутворення діаметром від 5 до 10 мм. Периферичний вузловий рак початкових стадій найчастіше неправильної округлої або полігональної форми з короткими тяжами (спікулами) по периферії, що спрямовані у легеневу тканину.

Менш інформативним є рентгенівське дослідження при ендобронхіальному центральному раку, коли пухлина розміщується у просвіті бронха і не візуалізується на його тлі. У подібних випадках obturaцію бронха виявляють за непрямими ознаками, що свідчать про порушення вентиляції частини легень: гіповентиляція, ателектаз, зміщення тіні середостіння у хворий бік, високе стояння купола діафрагми з ураженого боку, симптом Гольцхнехт—Якобсона — зміщення тіні середостіння на глибокому вдиху у хворий бік.

На початковій стадії центрального РЛ за перших ознак obturaційного пневмоніту рентгенологічних симптомів переважно немає й орієнтуватися на них у діагностиці захворювання не можна.

**КТ** дає змогу уточнити поширеність процесу і часом виявити деформацію, звуження або обрив (куксу) великих бронхів, наявність перибронхіальної пухлини й збільшених лімфатичних вузлів у корені легень й середостінні. КТ набагато інформативніша і дає можливість точно визначити локалізацію процесу, залучення прилеглих структур, поширення процесу на грудну стінку і середостіння, виявити збільшені лімфатичні вузли в середостінні, формувати «об'ємне» зображення. Внутрішньовенне контрастування дає змогу візуалізувати лімфатичні вузли й судинні структури середостіння, уточнити особливості васкуляризації пухлини. Чутливість КТ при НДРЛ становить 57 %, специфічність — 82 %. Але слід зауважити, що можливості рентгенівських методів дослідження обмежені і їх можна оцінювати лише в комплексі з результатами інших методів обстеження. Тому на підставі лише рентгенівського дослідження не можна робити висновок про характер процесу (доброякісний, злоякісний) і ухвалювати рішення про неможливість хірургічного лікування.

**МРТ** дає змогу оцінити поширення пухлини на прилеглі структури, особливо інвазію великих судин, м'яких тканин, тіл хребців. МРТ можна розглядати як альтернативу КТ при непереносимості йодовмісних контрастних препаратів.

**ПЕТ** — сучасний метод дослідження, який перевершує КТ в оцінюванні характеру ураження медіастинальних лімфатичних вузлів, але не має особливих переваг для оцінювання поширеності пухлини (окрім випадків залучення до пухлинного процесу плеври, коли чутливість ПЕТ досягає 89 %, специфічність — 94 %). ПЕТ дає змогу діагностувати пухлинну інвазію грудної стінки й середостіння, диференціювати запальні й пухлинні зміни.

**Бронхологічне дослідження**, або бронхоскопія — обов'язковий метод діагностики РЛ. За допомогою бронхоскопії можна виявити навіть початкові форми ендобронхового раку й верифікувати діагноз за допомогою шіткової або щипцевої біопсії і дослідження промивних вод бронхів. Ендоскопічне дослідження необхідно виконувати всім хворим з підозрою на РЛ, за наявності кашлю, ознак бронхіальної обструкції, а тим більше — у разі кровохаркання. Флуоресцентна бронхоскопія із застосуванням гематопорфірину, що вибірково накопичується в пухлині, підвищує ефективність ранньої діагностики ендобронхіального раку. Черезбронхіальну пункційну біопсію виконують для морфологічної верифікації ураження медіастинальних лімфатичних вузлів, однак інформативність методу для оцінювання стану медіастинальних лімфатичних вузлів незначна через велику кількість псевдонегативних результатів (до 30 %).

**Ендоскопічну стравохідну й ендобронхіальну сонографію** проводять для оцінювання стану різних груп медіастинальних лімфатичних вузлів і для їх тонкогілкової біопсії. Обидва методи вирізняються високою чутливістю (89—93 %) і специфічністю (94—100 %).

**Трансторакальну пункційну біопсію** застосовують для діагностики периферичних новоутворень, розташованих у периферичних відділах легень. Пункцію виконують під рентгенівським (КТ) або ультразвуковим контролем з місцевою анестезією. У разі аспіраційної біопсії матеріал досліджують цитологічно, трепанобіопсії — гістологічно. З найсерйозніших ускладнень методу слід вважати кровохаркання, пневмоторакс і повітряну емболію. У разі повітряної емболії під час дослідження хворому необхідно негайно надати горизонтального положення з опущеною головою. Своєчасна діагностика пневмотораксу потребує аускультативного, а за необхідності — рентгенівського контролю протягом 3—4 год після дослідження.

**Плевральну пункцію із цитологічним дослідженням** застосовують за наявності гідротораксу, вона обов'язкова навіть у разі мінімальної кількості вільної чи осумкованої рідини в плевральній порожнині. Пункцію виконують у проекції скупчення рідини під місцевою анестезією по верхньому краю ребра, що розташоване нижче. Отриману рідину досліджують на наявність пухлинних клітин, мікобактерій туберкульозу, дріжджових грибів, визначають наявність формених елементів крові та вміст білка. Після дослідження за пацієнтом потрібне спостереження протягом 2 год для своєчасної діагностики пневмотораксу.

**Медіастиноскопію** виконують в умовах операційної під загальним знеболюванням. Через розріз у яремній вирізці в середостіння вводять медіастиноскоп, через який під візуальним контролем виконують біопсію медіастинальних лімфатичних вузлів. Дослідження показане для верифікації метастатичного ураження медіастинальних, паратрахеальних і біфуркаційних лімфатичних вузлів ( $N_2$ ).

**Торакоскопію (відеоторакоскопію)** також виконують в умовах операційної під загальним знеболюванням. Через уведений у плевральну порожнину торакоскоп

ретельно оглядають легеню і плевру, виконують біопсію підозрілих ділянок плеври, легені й лімфатичних вузлів.

З інших інструментальних методів дослідження для діагностики РЛ застосовують трансбронхіальну пункцію лімфатичних вузлів (під час бронхоскопії), біопсію надключичних лімфатичних вузлів, радіоізотопне сканування скелета (для виявлення кісткових метастазів), цитологічне дослідження мокротиння.

Дослідження пухлинних маркерів стосовно РЛ діагностичного значення поки що не має.

### **Стандартна схема обстеження хворого з підозрою на РЛ**

#### *Периферичний рак:*

- рентгенографія легень у двох проекціях;
- КТ для визначення поширеності й стадіювання процесу;
- морфологічна верифікація (тонкоіголова трансторакальна пункція, цитологічне дослідження мокротиння, біопсія при бронхоскопії);
- бронхоскопія.

#### *Центральний рак:*

- рентгенографія легень у двох проекціях;
- фібробронхоскопія з біопсією;
- морфологічна верифікація;
- КТ.

**Раннє і своєчасне виявлення раку легені.** Основна причина пізньої діагностики РЛ — неефективна робота загальної лікувальної мережі й насамперед численні лікарські помилки тактичного й діагностичного плану. Разом з відсутністю онкологічної настороженості негативнішу роль відіграють незнання лікарями клінічних проявів різних форм РЛ і неповне обстеження хворих.

Насамперед усім хворим (особливо віком понад 45 років), які звернулися до лікаря з приводу легеневого скарг і гіпертермії, необхідно виконати рентгенівське дослідження легень у двох проекціях. При цьому важливо, щоб рентгенолог проводив дослідження цілеспрямовано з урахуванням клінічної картини захворювання й результатів фізикального дослідження (аускультация, перкусія).

За наявності навіть непрямих симптомів центрального раку (кашель, кровохаркання, ослаблення дихання або голосового тремтіння, ознаки порушення вентиляції) необхідно здійснити ендоскопічне дослідження.

Виявлення патологічного утворення на рентгенограмах — підстава для направлення хворого в спеціалізоване онкоторакальне відділення. Грубою тактичною помилкою слід вважати направлення хворих із підозрою на РЛ у пульмонологічний або протитуберкульозний стаціонар, а тим більше призначення будь-яких видів терапії до консультації онколога й встановлення точного діагнозу.

Динамічне спостереження в подібних випадках неприпустиме, тому що на тлі відсутності видимих змін з боку пухлини процес метастазування триває, не супроводжуючись жодними клінічними проявами й зміною стану хворого. Крім того, рентгенологічно важко вловити невелике збільшення пухлини (слід пам'ятати, що в разі збільшення лінійних розмірів округлого утворення в 1,2 разу його обсяг подвоюється!).



Тому дуже важливо, щоб рішення про тактику обстеження хворого з підозрою на РЛ приймалося спільно з онкоторакальним хірургом. Виходячи із цього, потрібно визнати за доцільне відразу направити хворих з підозрою на РЛ на консультацію в спеціалізоване онкоторакальне відділення, минаючи всі проміжні етапи. Це стосується насамперед пацієнтів з мінімальними клінічними проявами, що потенційно підлягають хірургічному лікуванню.

У цілому раннє виявлення РЛ на сьогодні є складним в організаційному аспекті завданням. Незважаючи на те що для виявлення периферичних пухлин досить ефективною є флюорографія у двох проекціях, щорічне обстеження населення віком понад 45 років усіх вікових груп практично нереальне. Більш прийнятною є тактика вибіркового скринінгу зі щорічним обстеженням контингентів груп ризику, про що вже йшлося.

Щодо центрального РЛ, що перебігає без вираженої рентгенологічної симптоматики, то завжди, коли є навіть непрямі ознаки наявності ендобронхіальної пухлини, необхідно виконати бронхоскопію як головний метод дослідження. Критерій повноти обстеження хворого з підозрою на РЛ — абсолютно вірогідний висновок про наявність або відсутність пухлини.

### **Алгоритм діагностики РЛ**

Скарги: кашель, кровохаркання, субфебрилітет, повторні так звані пневмонії і респіраторні захворювання.

Зміни на рентгено(флюоро)грамах: вогнищеві тіні, вентиляційні порушення.

Консультація пульмонолога або онколога: огляд, пальпація надключичних лімфатичних вузлів, аускультація. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях.

Бронхоскопія за підозри на ендобронхіальну пухлину й у пацієнтів груп ризику.

За відсутності пухлини — спостереження у пульмонолога або терапевта. За показаннями — повторна консультація онколога.

Поширений і/або неоперабельний рак — консультація радіолога й хіміотерапевта, консервативна терапія.

Стадії II—IIIА — ад'ювантна терапія.

Диспансеризація, спостереження у онколога.

**Лікування.** Наслідки лікування РЛ на сьогодні слід визнати незадовільними. Показники 5-річної виживаності хворих упродовж останніх 20 років майже не змінилися і становлять у Європі для чоловіків — 7 %, для жінок — 12 %, трохи вищі середні показники виживаності в США — 14 %. Це пояснюють насамперед високим метастатичним потенціалом РЛ, а також тим, що понад 75 % хворих розпочинають лікування вже на стадії поширеного пухлинного процесу.

**Хірургічне лікування** залишається основним методом лікування РЛ, хоча його ефективність залишає бажати кращого, тому що 5-річна виживаність після радикального хірургічного лікування коливається в межах 30—35 %. При цьому потенційно операбельними виявляються не більше ніж 10—20 % випадків НДРЛ і лише в 10—15 % випадків вдається виконати радикальні операції. У спеціалізованих онкоторакальних клініках післяопераційна летальність не перевищує 2—3 %.

Через високу частоту лімфогенного метастазування РЛ і необхідність видалення регіонарних лімфатичних вузлів у хірургії пухлин легені застосовують операції в обсязі видалення частки легені (лобектомія), двох часток праворуч (білобектомія) і повного видалення легені (пульмонекомія).

Техніка торакальних операцій досить відпрацьована і ґрунтується на таких принципах:

- роздільне оброблення елементів кореня легені;
- медіастинальна лімфодисекція на боці операції;
- хірургічна профілактика неспроможності бронхіальної кукси.

Відповідно до сучасних бачень радикальна операція при РЛ припускає повну іпсилатеральну (на боці ураження) лімфодисекцію з видаленням медіастинальної клітковини й лімфатичних колекторів: видаляють кореневі, паратрахеальні (у тому числі біфуркаційні) і медіастинальні лімфатичні вузли. Результати досліджень останніх років свідчать, що радикальні операції з розширеною лімфодисекцією при пухлинах  $T_{1-3}N_{1-2}M_0$  дають змогу поліпшити віддалені наслідки хірургічного лікування РЛ на 10–20 %.

Водночас у хірургії РЛ отримали визнання бронхопластичні операції, спрямовані на максимально можливе збереження легеневої паренхіми, звісно, за умови дотримання усіх принципів радикалізму.

Паліативні операції (за наявності віддалених лімфо- або гематогенних метастазів) при РЛ вважають маловиправданими, оскільки вони майже не подовжують життя хворих. Водночас цілком обґрунтовані малоінвазивні симптоматичні втручання, спрямовані на відновлення прохідності бронхів, ліквідацію гідротораксу або больового синдрому. Подібні втручання, не подовжуючи життя хворих, дають змогу значно поліпшити його якість.

Наслідки хірургічного лікування РЛ прямо залежать від стадії процесу і насамперед від наявності лімфогенних метастазів. При  $T_{1-2}N_0M_0$  5-річна виживаність досягає 50–70 %, при  $T_{1-2}N_1M_0$  — 30–50 %, при  $T_{1-3}N_{1-2}M_0$  — 25–35 %. Вважають, що, починаючи з II стадії РЛ, хворим після радикальної операції показана ад'ювантна хіміопроменева терапія.

**Хіміотерапію** при РЛ загалом вважають малоефективною, але її застосовують досить широко як компонент комбінованого лікування, а також для усунення ускладнень пухлинного процесу (обтураційний пневмоніт, плеврит, синдром стиснення верхньої порожнистої вени) і поліпшення якості життя.

Найбільше виражений ефект після хіміотерапії настає при дрібноклітинному РЛ аж до вираженої регресії пухлини й метастазів. Однак ремісія при дрібноклітинному раку зазвичай нетривала й гарантувати стійкий ефект лікування неможливо.

Решта морфологічних форм РЛ, об'єднаних у групу так званого недрібноклітинного РЛ, набагато менше чутливі до хіміотерапії, ефективність якої в цій групі не перевищує 30–35 %.

Для хіміотерапії РЛ застосовують кілька десятків різних препаратів і велику кількість схем поліхіміотерапії на основі їх поєднання. Системну поліхіміотерапію застосовують на метастатичній стадії захворювання (N+), після виконання хірургічного втручання (ад'ювантну) або при неоперабельному раку.

У разі неоперабельного пухлинного процесу передбачають проведення 6 курсів терапії за наявності ефекту від лікування або 4 курсів у випадках, коли досягнуто

лише стабілізації процесу. Подальше прогресування захворювання вимагає переходу до другої лінії хіміотерапії. Передопераційна (індукційна) поліхіміотерапія при IIIA стадії РЛ припускає проведення двох-трьох курсів лікування до досягнення максимального ефекту, після чого виконують радикальну операцію. Спостереження свідчать, що подібна тактика лікування при місцево-поширеному раку ( $T_{2-3}N_{1-2}$ ) дає змогу зменшити кількість місцевих рецидивів і поліпшує результати виживаності.

Найпоширенішими хіміопрепаратами для лікування РЛ є: цисплатин, гемцитабін, етопозид, вінорельбін, доцетаксел, мітотакс, іринотекан, топотекан, мітоксантрон, мітоміцин С, циклофосфан, метотрексат, іфосфамід, блеоміцин, вінкристин, вінбластин, доксорубіцин, а також їхні аналоги й похідні. Нині прийнято вважати найбільш ефективними й стандартними платиновмісні схеми хіміотерапії у вигляді дуплетів (цисплатин+гемцитабін, цисплатин+вінорельбін, цисплатин+етопозид, цисплатин+ доцетаксел, карбоплатин+паклітаксел). Включення в схему третього препарату незначно підвищує ефективність лікування, але призводить до значного посилення токсичності.

Сучасна хіміотерапія НДРЛ передбачає використання таргетних препаратів: бевацизумабу, ерлотинібу, гефітинібу в першій лінії хіміотерапії і при підтримуючому лікуванні після успішної хіміотерапії першої лінії. Інгібітори тирозинкінази (ерлотиніб, гефітиніб) прямо показані за наявності мутації гена EYFR, яка має місце у 30 % випадків при аденокарциномі легень у країнах Східної Азії і в 10 % серед інших націй. У разі виявлення гена EML4ALK ефективним є призначення таргетного препарату кризотиніб.

Незважаючи на те що сучасна хіміотерапія майже не подовжує життя хворим, її застосування виправдане для ліквідації ускладнень захворювання, підвищення резектабельності й поліпшення якості життя хворих.

У деяких клініках тривають дослідження із застосування регіонарної і ендолімфатичної хіміотерапії. Результати досліджень, проведених у Ростовському НДІ онкології (Росія) і Донецькому протипухлинному центрі, підтвердили ефективність аутолімфотерапії й ендолімфатичної хіміотерапії у лікуванні РЛ. Триває вивчення ефективності регіонарної хіміотерапії центрального РЛ шляхом введення препаратів у систему внутрішньої грудної артерії. Окрім того, щороку з'являються нові, ефективніші хіміопрепарати і поєднання їх, розробляються методи потенціювання дії препаратів, тому хіміотерапія РЛ є перспективним напрямом його лікування.

**Променеву терапію** давно застосовують у лікуванні РЛ як у складі комбінованої терапії, так і самостійним методом лікування. Променеву терапію за радикальною програмою проводять у дозі не менше ніж 60 грей як альтернативу хірургічному лікуванню у разі його неможливості. Паліативна променева терапія спрямована на зменшення вираженості клінічних проявів поширеного неоперабельного раку і в поєднанні з хіміотерапією дає змогу успішніше усувати ускладнення РЛ. Останніми роками вивчають способи підвищення ефективності променевої терапії за рахунок застосування джерел енергії у високих дозах або препаратів-радіомодифікаторів, що підвищують чутливість пухлинної тканини до іонізуючого випромінювання. Інтенсивне опромінення проводять у деяких клініках перед операцією в неоад'ювантному режимі для підвищення абластичності майбутньої

операції, однак ефективність подібної терапії ймовірно не доведено. Післяопераційна (ад'ювантна) променева терапія в комбінації з хіміотерапією на стадії N+ підтвердила свою ефективність у рандомізованих дослідженнях і дає можливість вірогідно збільшити виживаність хворих після радикальних операцій. Особливо висока ефективність променевої терапії в разі метастатичного ураження головно-го мозку.

Подальше вдосконалення методів променевої терапії РЛ дає змогу вважати цей метод консервативної терапії досить перспективним. Розробляються методи-ки інтраопераційної і ендобронхіальної променевої терапії.

#### **Стандартні схеми лікування недрібноклітинного РЛ**

$T_{x0}N_0M_0$  (наявність пухлинних клітин у мокротинні або промивних водах бронхів за відсутності видимої пухлини) — показане динамічне спостереження з регулярними (два рази на рік) ендоскопічними й рентгенівськими (спіральна КТ) дослідженнями.

**Стадія 0 ( $T_0N_0M_0$ )** — неінвазивна карцинома; показане хірургічне втручання в мінімальному обсязі: сегментектомія або лобектомія, припустима фізична деструкція пухлини (лазерна, криогенна, термічна), у разі відмови від операції можлива ендобронхіальна променева терапія (брахітерапія).

**Стадія IA—IB ( $T_{1-2}N_0M_0$ )** — стандартним вважають хірургічне лікування в обсязі лобектомії або пневмонектомії з лімфодисекцією. Зменшення обсягу операції не виправдане, оскільки в цій стадії у 30 % хворих виявляють метастази в регіонарні лімфатичні вузли.

**Стадія IIA—IIB ( $T_{1-2}N_1M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ )** — стандартним вважають хірургічне лікування в обсязі лобектомії або пневмонектомії з розширеною медіастинальною лімфодисекцією. Обґрунтоване застосування бронхопластичних операцій, які виконують відповідно до принципів радикалізму. У разі виявлення регіонарних метастазів і при недиференційованому раку доцільно проводити післяопераційну (ад'ювантну) хіміопроменеву терапію.

**Стадія IIIA ( $T_3N_2M_0$ ,  $T_4N_{1-2}M_0$ )** — основний метод лікування, хірургічне втручання в обсязі лобектомії або пневмонектомії з розширеною медіастинальною лімфодисекцією, виправдане застосування розширених і комбінованих операцій. Нині стандартом лікування в цій стадії є передопераційна (неoad'ювантна) поліхіміотерапія, що дає змогу створити сприятливіші умови для виконання радикальної операції. У післяопераційний період необхідно застосувати ад'ювантну хіміопроменеву терапію.

**Стадії IIIB—IV ( $T_{1-4}N_3M_0$ ,  $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ )** — при поширеному РЛ застосовують хіміотерапію, променеву терапію або хіміопроменеве лікування.

**Хірургічна реабілітація хворих на РЛ** полягає у виборі адекватного обсягу операції, що забезпечує радикалізм і максимально можливе збереження функціонування легеневої тканини. Після резекції легені хворі швидко адаптуються в післяопераційний період і згодом відновлюють свою працездатність. Повне видалення легені, особливо правої, неминуче призводить до зниження працездатності хворих, однак якість їхнього життя залишається досить задовільною з дещо обмеженим фізичним навантаженням.

Перспективи поліпшення результатів лікування пов'язані насамперед із подальшим удосконаленням організаційних і технічних методів ранньої діагностики

РЛ і підвищенням ефективності методів комбінованої терапії. Сучасний рівень розвитку хірургії РЛ дає змогу на ранній стадії ( $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) забезпечити 5-річну виживаність до 60–70 % і гарантувати високу якість життя хворих.

**Профілактика.** Методи профілактики РЛ відомі і достатньою мірою підтвердили свою ефективність. Їх спрямовано на усунення впливу основних факторів, що зумовлюють захворювання:

- боротьба з курінням;
- захист працівників від впливу шкідливих професійних факторів;
- очищення повітряного середовища шляхом ліквідації шкідливих виробництв і виробничих процесів.

Активна боротьба з курінням і шкідливими професійними чинниками — цілком реальна і в перспективі через кілька десятиріч може сприяти зниженню показника захворюваності у 2–3 рази. Особливо актуальною є боротьба з курінням серед осіб молодого віку у формі роз'яснення згубності цієї шкідливої звички для здоров'я. Ефективний захід — заборона куріння в усіх громадських місцях.

## 14.2. ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ

Вважають, що пухлини середостіння становлять 4–7 % усіх злоякісних новоутворень. Можуть розвиватися із тканин, що ембріогенетично належать до медіастинального простору, а також із аберантних тканин, які змістилися в середостіння внаслідок порушення ембріогенезу. За морфологічною структурою виділяють близько 100 різних пухлин цієї локалізації. Найчастішими є позаорганні пухлини (мезенхімального походження, нейрогенні, тератоїдні, змішані), органні, загруднинної залози (тимуса), щитоподібної залози, серця і перикарда, пухлини системного характеру (лімфогранулематоз, негоджкінські лімфоми та ін.).

Статистичні дані щодо первинних пухлин середостіння практично відсутні. Приблизна частота пухлин середостіння становить: позаорганних — 43 %, органних — 40 %, гемобластозів — 17 %. Показник захворюваності на пухлини середостіння має тенденцію до неухильного зростання; за останні 20 років він збільшився удвічі.

Доброякісні пухлини середостіння трапляються в 4 рази частіше, ніж злоякісні.

Середостіння — це складне анатомічне утворення, з боків обмежене парієтальними плевральними листками, грудниною та хребтом, а знизу — діафрагмою. Містить у собі клітковину і внутрішні органи.

У торакальній клініці використовують схему поділу середостіння на два відділи (передній і задній) і два поверхи (верхній і нижній).

Фронтальна площина, що проходить через середину трахеї та головних бронхів, поділяє середостіння на переднє і заднє. У передньому середостінні розташовані загруднинна залоза, трахея з головними бронхами, лімфатичні вузли, серце з проксимальною частиною великих судин, діафрагмальні нерви. У задньому середостінні розміщені низхідна аорта, стравохід, блукаючі нерви, лімфатична протока, парна і непарна вени. Вищеназвані органи здебільшого щільно прилягають один до одного, однак між ними є невеликі щілини і простори, заповнені сполучною тканиною, клітковиною, дрібними лімфатичними протоками, тонкими нервовими гілками та жировою тканиною.

Межа між верхнім і нижнім поверхами — лінія, що прямує від нижнього краю V грудного хребця через біфуркацію трахеї і груднинно-ключичний суглоб.

**Класифікація.** У зв'язку з різноманітним характером пухлин середостіння як за їх гістогенезом, так і за локалізацією надзвичайно важливим є створення класифікації, за якою можна визначити оптимальний план лікування хворих, а також оцінити його виконання.

З клінічної точки зору первинні пухлини середостіння слід розглядати у широкому розумінні, тобто включати не тільки позаорганні пухлини з тканин середостіння, а й солідні пухлини, що виходять з органів, повністю розташованих у середостінні, а також пухлини системного характеру з ізольованим ураженням середостіння.

В основу класифікації покладено критерії гістогенезу пухлин середостіння.

***Клініко-морфологічна класифікація первинних пухлин середостіння:***

**А. Пухлини системного характеру (гемобластози):**

- годжкінські лімфоми (лімфогранулематоз);
- негоджкінські лімфоми;
- мієломна хвороба;
- лейкоз.

**Б. Органні пухлини:**

- загруднинної залози;
- щитоподібної залози (абера́нтна форма);
- серця й перикарда.

**В. Позаорганні пухлини середостіння:**

- мезенхімального походження;
- невrogenні;
- тератоїдні;
- змішаного та нез'ясованого гістогенезу.

Класифікація TNM для пухлин середостіння відсутня.

**Клінічна картина.** При ураженні середостіння протягом тривалого часу скарги у хворих відсутні. Найчастіші скарги на кашель, біль за грудниною. Скаргами загального характеру є слабкість, погіршення апетиту, підвищення температури тіла, зменшення маси тіла.

У більшості хворих (82 %) з ураженням середостіння симптоми захворювання тривалий час відсутні, тому патологія середостіння часто діагностується як випадкова рентгенологічна знахідка.

Симптоми з'являються в міру росту пухлини і стиснення нею прилеглих органів або анатомічних утворень. Клінічні ознаки, спричинені пухлиною середостіння, класифікують за розладом функцій суміжних органів. Виділяють такі синдроми:

- синдром стиснення трахеї або стравоходу;
- синдром стиснення судин;
- синдром стиснення або проростання нервових стовбурів.

Синдром стиснення трахеї або головних бронхів супроводжується кашлем, кровохарканням, задишкою. Задишка у вигляді стридорозного дихання — різка інспіраторна задишка, яка супроводжується свистячим шумом під час вдиху. Стиснення стравоходу супроводжується явищами дисфагії різного ступеня аж до повної непрохідності.

Найчастіше спостерігається синдром стиснення верхньої порожнистої вени (кава-синдром). Характеризується різноманітними об'єктивними і суб'єктивними ознаками. З'являються ціанотичність видимих слизових оболонок і шкіри обличчя, набряклість обличчя і верхніх кінцівок, розширення підшкірних вен на шії та передній грудній стінці. Венозна сітка нагадує голову медузи. Суб'єктивно відзначаються шум і важкість у голові. Цей синдром є патогномонічним для різних за гістогенезом злоякісних пухлин, що локалізуються у передньоверхньому відділі середостіння. Значно рідше трапляється синдром стиснення нижньої порожнистої вени, який розвивається внаслідок стиснення цієї вени в кардіодіафрагмальному синусі. Супроводжується набряком нижніх кінцівок і нижньої половини тулуба.

Синдром стиснення або проростання нервових стовбурів характеризується болем за грудниною, у спині, парестезіями, порушеннями чутливості та посиленням потовиділенням.

Для злоякісних пухлин середостіння найтипівішим є синдром загальних ознак (слабкість, погіршення апетиту, зменшення маси тіла, підвищення температури тіла).

Для медіастинальної форми лімфогранулематозу окрім зазначених симптомів характерні свербіж шкіри, рясне нічне потіння, хвилеподібна гарячка.

Рідкіснішими є симптоми ураження поворотного або діафрагмального нервів.

У хворих із пухлинами середостіння можуть збільшуватися периферичні надключичні лімфатичні вузли, особливо при лімфогранулематозі, негоджкінських лімфомах і тимоммах.

При доброякісних пухлинах середостіння початок захворювання поступовий, тоді як для злоякісних новоутворень характерний гострий початок зі швидким наростанням клінічних проявів.

Для пухлин заднього середостіння характерний триваліший безсимптомний перебіг. Перші симптоми зумовлені стисненням нервових стовбурів, тому що пухлини частіше прилягають до хребта.

**Діагностика.** У діагностиці пухлин середостіння провідна роль без сумніву належить променевим методам. Багатоосьова рентгеноскопія та рентгенографія у більшості випадків дають можливість виявити новоутворення в середостінні, його розташування та зробити висновок про характер пухлини. Томографія дає змогу уточнити структуру затемнення, його контури, відношення до прилеглих органів і тканин.

Важливою є інформація про співвідношення пухлини з трахеєю, стравоходом, великими артеріальними чи венозними судинами. Найповнішу інформацію щодо цього дає КТ, яка набула широкого використання в онкології. За допомогою методу можна висувати припущення стосовно біологічного характеру процесу в середостінні (доброякісний чи злоякісний). Однак рентгенівські методи пов'язані з певним променевим навантаженням на організм обстежуваного, яке в разі виконання серії комп'ютерогам досягає високих значень.

Останнім часом усе частіше вдаються до спроб використати у діагностиці пухлин середостіння МРТ, яка дає можливість певною мірою оцінити фізико-хімічні властивості пухлини. До переваг методу слід віднести відсутність променевого

навантаження. МРТ також дає змогу одержати зображення в будь-якій площині, не потребує застосування контрастних речовин, має високу розрізняльну здатність, забезпечує контрастування м'яких тканин. Окрім того за допомогою МРТ отримують тканинні характеристики пухлини за інтенсивністю сигналу, часом релаксації та протонною щільністю.

Праці останніх років вказують на залежність інтенсивності сигналу МРТ від ступеня кровопостачання, а також від клітинного типу та гістологічних особливостей пухлини. Основною перешкодою в дослідженні органів грудної клітки за допомогою МРТ є наявність дихальних рухів і серцевих скорочень. Інформативність МРТ робить її обов'язковим методом дослідження під час планування тактики лікування і особливо обсягу майбутнього оперативного втручання.

Виконання пневмомедіастинографії, штучного пневмотораксу, ангіографії практично не доповнюють інформацію про патологічний процес у середостінні, отриману за допомогою МРТ.

Для радіонуклідної діагностики пухлин середостіння використовують  $^{67}\text{Ga}$  (галію цитрат) і  $^{131}\text{I}$ .

Важливе значення у визначенні локалізації та ступеня поширення новоутворень середостіння має бронхоскопія. Під час бронхоскопії залежно від характеру виявлених змін може бути виконано шипцеву біопсію, пункційну трансбронхіальну чи транстрахеальну біопсію. Шипцеву біопсію застосовують, якщо є підозра на пухлинну інвазію стінки трахеї чи бронха або за її наявності.

Обов'язковим методом дослідження, що спрямоване на верифікацію діагнозу, є трансторакальна пункція новоутворення середостіння. Метод має високу розрізняльну здатність, діагностична ефективність при цьому сягає 95 %.

Запропоновано два варіанти трансторакальної голкової біопсії. Перший передбачає виконання процедури тонкою голкою з мандреном і отримання матеріалу пухлини шляхом аспірації. Методика, що її названо трансторакальною аспіраційною біопсією, дає матеріал для цитологічного дослідження. Другий спосіб — трансторакальна пункційна біопсія, для виконання якої застосовують голки різної конструкції, дає змогу вилучити з патологічного вогнища шматочки тканини для гістологічного дослідження.

У разі точного дотримання методики і техніки виконання трансторакальна пункція не супроводжується значними ускладненнями, ризик розвитку таких ускладнень, як пневмоторакс, кровохаркання, повітряна емболія, перебільшений.

Останнім часом з метою визначення поширення пухлинного процесу часом виконують парастернальну медіастинотомію з біопсією. Для цього під загальним знеболюванням спочатку виконують невеликий розріз шкіри і м'язів по краю груднини в ділянці другого-третього міжребер'я, а потім перерізують (рідше видаляють) сегменти II і III ребер. Відшаровують легеню разом із парієтальною плеврою, оголюють верхнє середостіння, проводять ревізію і біопсію, після чого рану наглухо зашивають пошарово.

Диференціювати пухлини середостіння необхідно від медіастинальної форми раку легені, саркоїдозу, перикардіальних кіст, аневризм магістральних судин та деяких інших захворювань.



### Лімфоми середостіння

**Лімфогранулематоз середостіння (хвороба Годжкіна)** — системне захворювання лімфоїдної тканини, становить до 25 % усіх гіперплазій медіастинальних лімфатичних вузлів. Ураження лімфатичних вузлів частіше двобічне. Початкові форми захворювання можуть супроводжуватися характерними симптомами інтоксикації: свербіж шкіри, субфебрилітет, пітливість, нездужання. У разі збільшення розмірів пухлини з'являються ознаки стиснення органів середостіння, біль. У більшості пацієнтів (75—80 %) захворювання виявляють випадково.

Рентгенологічна картина залежить від форми і локалізації процесу. Частіше збільшені паратрахеальні і біфуркаційні лімфатичні вузли (до 80 %) з одного боку і лімфатичні вузли переднього середостіння (25—30 %). Контури середостіння асиметрично розширені в обидва боки, хвилясті, характерна багатоконтурність і симптом куліс. При медіастинальному лімфогранулематозі може розвинути ексудативний, а згодом і геморагічний плеврит.

Негоджкінські лімфоми середостіння трапляються рідше, ніж лімфогранулематоз. Пухлина являє собою конгломерат збільшених лімфатичних вузлів у вигляді горбистої пухлини неправильної форми. Спочатку перебіг захворювання безсимптомний, згодом з'являється відчуття тиснення в грудях, біль, інші симптоми стиснення органів середостіння. Стиснення великих судин грудної порожнини зумовлює застій у верхній порожнистій вені, що проявляється ціанозом і набряком верхньої половини тіла й обличчя з порушенням дихання і серцевого ритму. При стисненні трахеї і стравоходу виникають дисфагія та кашель.

### Пухлини загруднинної залози

Пухлини загруднинної залози (тимоми) є найчастішими новоутвореннями переднього середостіння (20 %); розрізняють епітеліальні, лімфоїдні, тератоїдні пухлини, а також доброякісні і злоякісні.

Прийнято розрізняти умовно більш доброякісні — інкапсульовані тимоми і менш доброякісні — мінімально інвазивні (з інфільтрацією капсули) та інвазивні (які поширюються на прилеглі тканини) тимоми.

Доброякісна лімфоїдна тимома мікроскопічно майже не відрізняється від нормальної тканини загруднинної залози, виражена лімфоїдна інфільтрація і наявність капсули вважаються добрими прогностичними ознаками. Клінічно, досягнувши великих розмірів, такі пухлини характеризуються симптомами стиснення органів середостіння, часом можуть з'явитися симптоми злоякісної міастенії. Доброякісні епітеліальні тимоми у своїй товщі можуть містити кістозні утворення.

Злоякісні епітеліальні тимоми вирізняються швидким ростом і бурхливим метастазуванням. Злоякісну лімфоїдну тимому морфологічно важко відрізнити від лімфосаркоми. Гранульозоподібна тимома морфологічно подібна до лімфогранулематозу.

Клінічні прояви тимоми різноманітні: на початковій стадії захворювання перебіг безсимптомний, з ростом пухлини можуть з'явитися біль за грудниною, загальна слабкість, втомлюваність, пітливість, гіпертермія, охриплість голосу, відчуття тяжкості за грудниною, схуднення, свербіж шкіри. Інколи, частіше в жінок, тимоми супроводжуються розвитком симптомів міастенії (птоз, диплопія, дистонія, дисфагія, прогресуюча м'язова слабкість).

Рентгенологічно пухлини загруднинної залози розташовані за грудниною, займають серединне положення, асиметрично поширюючись в обидва боки.

Поперечний розмір пухлини зазвичай значно більший від сагітального. КТ середостіння дає можливість виявити пухлини невеликих розмірів, на різних стадіях, часом із кальцинатами, у 25—30 % випадків — з порожнинними утвореннями. Провідним методом дослідження є пункційна біопсія.

### Позаорганні пухлини середостіння

Група позаорганих пухлин середостіння — найрізноманітніша за гістогенезом. Найчисленнішу групу — близько 40 різновидів — становлять пухлини мезенхімального походження: ліпома та ліпосаркома, фіброма та фібросаркома, лейоміома та лейоміосаркома, міксома та ін.

Ліпома середостіння може поєднуватися з ліпомами підшкірної жирової клітковини або з ліпоматозом. Мезенхімоми виникають з примітивної мезенхіми і мають будову змішаної пухлини.

### Мезенхімальні пухлини

Мезенхімальні пухлини середостіння становлять 5—6 % пухлин цієї локалізації. До них належать пухлини, які містять не менше двох похідних мезенхіми. Більше ніж 50 % цих пухлин є злоякісними.

#### Класифікація сполучнотканинних пухлин середостіння

##### *Доброякісні пухлини:*

ліпома  
лімфангіома  
гемангіома  
гемангіоперицитома  
гемангіоендотеліома  
лейоміома  
фіброма

##### *Злоякісні пухлини:*

ангіосаркома  
ліпосаркома  
синовіальна саркома  
фібросаркома  
лейоміосаркома  
рабдоміосаркома  
злоякісна мезенхімома

**Фіброма** — доброякісна пухлина зі зрілої сполучної тканини, щільна, округла, іноді багатовузлова. Локалізується в усіх відділах середостіння, перебіг спочатку безсимптомний. Клінічні прояви зазвичай пов'язані зі стисненням прилеглих тканин і органів. Часом відзначається інвазивний ріст пухлини, частота малігнізації досягає 25 %.

**Фібросаркома** — злоякісна пухлина з незрілої сполучної тканини, дещо частіше трапляється в чоловіків, неправильної овальної форми, без капсули, інфільтрує прилеглі тканини. У зв'язку з інфільтрацією прилеглих тканин клінічні прояви більш виражені, ніж при доброякісних пухлинах.

### Пухлини з жирової тканини

**Ліпома** — доброякісна пухлина зі зрілої жирової тканини, становить 5—8 % пухлин середостіння, частіше трапляється в жінок із надмірною масою тіла. Розвиток більшості жирових пухлин супроводжується болем, інтенсивність і характер якого залежать від локалізації новоутворення. При пухлинах великих розмірів

відзначаються задишка, серцебиття, втомлюваність. Під час рентгенологічного дослідження в середостінні виявляється неоднорідне часточкове утворення низької інтенсивності з нечіткими хвилястими контурами. Під час КТ характерною ознакою ліптоми є низький коефіцієнт ослаблення (70—130). Залежно від локалізації розрізняють ліптоми:

- медіастинальні, розміщені тільки в середостінні;
- шийно-медіастинальні, розташовані на шії та в середостінні;
- абдоміномедіастинальні ліптоми, що лежать у середостінні та верхніх відділах живота і зазвичай утворюються із підшкірної передочеревинної жирової клітковини і проникають у середостіння через шілину Ларрея (груднинно-ребровий трикутник);
- інтрамуральні, які локалізуються в органах середостіння;
- парастернально-медіастинальні, які поширюються у вигляді пісочного годинника через міжребер'я.

Ліптоми ростуть повільно. Перебіг доброякісний. Досягнувши великих розмірів, можуть стискати прилеглі органи.

**Гібернома** — пухлина з жируутворювальних ембріональних клітин, рідко утворюється в середостінні, зовні нагадує великочасточкову ліпому буруватого кольору. Росте повільно і безсимптомно. Перебіг доброякісний.

**Ліпосаркома** — злоякісна пухлина з жирової тканини неправильної форми, складається з окремих вузлів різної щільності, рідко локалізується в середостінні, росте повільно, метастазує пізно (у легені, печінку, головний мозок), трапляється частіше у чоловіків.

**Доброякісна мезенхімома** — доброякісна пухлина, утворена з декількох різних мезенхімальних тканин (ангіофіброма, ангіоліптома, рабдоміоліптома), росте у вигляді щільного округлого утворення, яке рідко локалізується в середостінні.

**Злоякісна мезенхімома** — саркоматозна пухлина з мезенхімальних тканин (ангіофібросаркома, ангіоліпосаркома, рабдоміоліпосаркома тощо), трапляється рідко, виникає в будь-якому віці. Перебіг бурхливий, швидко поширюється на прилеглі органи.

### Судинні пухлини

Судинні пухлини середостіння спостерігаються в 1—2 % випадків і залежно від ступеня зрілості можуть бути зрілими (кавернозні, капілярні, венозні, артеріальні, змішані — гемангіоми і лімфангіоми) і незрілими (ангіоендотеліоми, ангіосаркоми, злоякісні гемангіоперицити).

**Гемангіома** — пухлина з новоутворених судин, горбиста, різного ступеня щільності, з поверхневою сіткою розширених судин. Частіше трапляється в чоловіків і дітей, характеризується тривалим безсимптомним перебігом. Рентгенологічно це щільне петлясте утворення неправильної овальної або округлої форми.

**Лімфангіома** — пухлина, утворена з лімфатичних судин, трапляється рідко, являє собою одно- або багатокамерну кісту зі стінками різної товщини, заповнену прозорою, геморагічною або хілотною рідиною.

**Ангіолейоміома** — пухлина, утворена з гладеньких м'язів артеріальної стінки у вигляді невеликих вузлів, локалізується в задньому середостінні. Часто супроводжується больовим синдромом. Хворіють однаково часто молоді особи обох статей.

**Гемангіоперицитом** — рідкісна пухлина, утворена із судин і перицитів, інкапсульована, перебіг доброякісний, однак здатна перетворитися на злоякісну, частіше локалізується в передньому середостінні, однаково часто хворіють чоловіки і жінки.

**Злоякісні судинні пухлини** (ангіосаркоми) трапляються рідше, ніж доброякісні. До них належать ангіоендотеліоми, злоякісні гемангіоперицитоми, ангіосаркоми, які становлять до 7—9 % усіх пухлин середостіння.

Спостерігаються однаково часто як у чоловіків, так і в жінок, особливо у віковій групі 35—50 років. Локалізуються в усіх відділах середостіння, тому клінічні прояви різні і залежать від локалізації та поширення пухлинного процесу. У початковій стадії перебіг захворювання безсимптомний.

### Пухлини з м'язової тканини

М'язові пухлини середостіння утворені з гладеньких м'язів (лейоміома, лейоміосаркома) або посмугованих м'язів (рабдоміома, рабдоміосаркома).

Лейоміома середостіння трапляється переважно у чоловіків, частіше локалізується в задньонижньому середостінні. Лейоміома пов'язана зі стравоходом або виходить із нього, у більшості випадків розташовується в середніх і нижніх відділах заднього середостіння.

Рабдоміома і рабдоміосаркома частіше спостерігаються у чоловіків, локалізуються в передньому середостінні у вигляді поодиноких щільних округлих вузлів.

### Нейрогенні пухлини середостіння

Нейрогенні пухлини можна зарахувати до новоутворень середостіння, частота їх становить від 15 до 25 %. Ці пухлини однаково часто трапляються як у чоловіків, так і в жінок різних вікових груп. Можуть локалізуватися в усіх відділах середостіння, але частіше — у задньому середостінні. Нейрогенні пухлини середостіння прийнято поділяти на 3 групи: пухлини симпатичної нервової системи, пухлини периферичних нервів, інші нейрогенні пухлини.

У більшості випадків захворювання розвивається безсимптомно, тому найчастіше тривалість його обчислюється роками.

Із клінічних проявів при нейрогенних пухлинах середостіння частіше з'являється больовий синдром різної інтенсивності, рідше — загальна слабкість, втомлюваність, гіпостезія, гіпертермія, пітливість, схуднення, дратівливість, охриплість голосу, симптом Горнера, відчуття оніміння верхніх кінцівок.

Біль частіше виникає при пухлинах заднього середостіння внаслідок здавлювання міжреберних нервів. Описано випадки здавлювання нейрогенними пухлинами спинного мозку.

Для нейрогенних пухлин можливий ріст за типом пісочного годинника. У цьому разі більша частина пухлини лежить у задньому середостінні, решта — у хребті.

Зазвичай пухлини цієї групи локалізуються в задньому середостінні. Від 24 до 40 % хворих із нейрогенними пухлинами мають численний фіброматоз.

**Невринома (шваннома)** — зріла пухлина, утворена зі шваннівських клітин оболонок нервів, одна з найчастіших (55—65 %) нейрогенних пухлин середостіння.

Округлі або овальні, щільні невриноми зазвичай локалізуються в задньому середостінні, перебіг безсимптомний, можуть досягати великих розмірів.

**Нейрофіброма** — зріла пухлина, утворена з клітинних елементів нервової оболонки, досить часто трапляється у вигляді поодинокі пухлини заднього середостіння або хвороби Реклінгаузена (множинні нейрофіброми) — щільної, округлої, добре відмежованої пухлини, що повільно росте.

**Нейрогенна саркома (нейросаркома)** — злоякісна пухлина, утворена з клітин нервової оболонки, найчастіше — озлоякіснена нейрофіброма, трапляється переважно в чоловіків віком 20—40 років, у вигляді поодинокі пухлини заднього середостіння або у поєднанні з хворобою Реклінгаузена.

**Нейробластома (симпатогоніома, симпатикобластома)** — незріла пухлина симпатичної нервової системи, яка рідко локалізується в середостінні, росте у вигляді щільного округлого вузла, характеризується злоякісним перебігом, схильністю до інфільтративного росту і метастазування. Симпатогоніоми частіше трапляються в молодому віці і в дітей.

**Гангліонейробластома** — злоякісна гангліоневрома, вирізняється швидким ростом і помірною схильністю до метастазування.

**Гангліоневрома** — зріла пухлина, утворена з елементів симпатичного ганглію, частіше локалізується в задньому середостінні ліворуч, характеризується повільним ростом і доброякісним перебігом. Частіше хворіють чоловіки віком до 20 років.

**Феохромоцитома** — гормонально-активна парагангліома, утворена з хромафінної тканини, яка досить рідко локалізується в середостінні. Феохромоцитома частіше спостерігається в осіб літнього віку, супроводжується розвитком пароксизмальної гіпертензії. Аналогічні за будовою пухлини, які не мають гормональної активності, належать до хемодектом.

**Хемодектома** — пухлина, яка утворюється з хеморецепторів, належить до рідкісних пухлин середостіння, однаково часто трапляється як у чоловіків, так і в жінок переважно віком 18—40 років, іноді супроводжується гіпертермією.

**Герміногенні пухлини середостіння** є вадою розвитку, утворені з ектопованих клітин насінневого епітелію, становлять 2—5 % від загальної кількості первинних пухлин яєчників. Герміногенні пухлини поділяють на семіноми і несеміноми (тератоми) різного ступеня зрілості.

**Медіастинальна семінома** — злоякісна пухлина, утворена з ектопованих гермінативних клітин. Характеризується значною злоякісністю, трапляється лише в чоловіків, часто поєднується з тератомаю середостіння.

**Хоріонепітеліома середостіння** — злоякісна екстрагенітальна гормонально-активна пухлина, яка частіше уражує чоловіків молодого віку (15—35 років), ніж жінок. Пухлина схильна до гематогенного метастазування в легені, печінку, підшлункову залозу, надниркові залози, кістки, головний мозок. При вираженій гормональній активності розвиваються гінекомастія і атрофія яєчок у чоловіків, нагрудання грудних залоз у жінок.

### Тератома

Тератома утворена із тканин декількох типів, похідних від одного, двох або трьох зародкових листків. Пухлина з'являється внаслідок порушення формування

тканин в ембріональний період розвитку. Розрізняють незрілі або злоякісні тератобластоми і зрілі або доброякісні тератоми.

Залежно від гістологічного типу будови тератоїдні пухлини поділяють на три групи: гістоїдні тератоми, утворені з одного виду тканини; органоїдні, представлені кількома тканинами; організмодні тератоми (ембріоми), що містять залишки тканин різних органів.

**Зріла тератома середостіння** — зазвичай багатовузлова кістозна пухлина, яка містить слизисті маси, жир, волосся, хрящі, кістки, однаково часто трапляється в осіб молодого віку обох статей. Спочатку захворювання перебігає безсимптомно, зі збільшенням пухлини з'являються ознаки стиснення органів середостіння.

**Незріла тератома середостіння (тератобластома)** — злоякісна пухлина, трапляється значно рідше, ніж доброякісні тератоми, головним чином у юнаків і чоловіків молодого віку. У 15—20 % випадків незрілі тератоми містять елементи семіноми або хоріонепітеліоми, що характеризується ознаками гормональної активності: підвищенням рівня хоріонічного гонадотропіну та  $\alpha$ -фетопротейну, гінекомастією й атрофією яєчок у чоловіків, збільшенням грудей і виділенням молока у жінок.

**Лікування** пухлин середостіння — складне завдання, що потребує диференційованого підходу в кожному випадку захворювання. Загальновизнаною є необхідність хірургічного видалення доброякісної пухлини, якщо стан хворого задовільний. Така тактика спричинена загрозою ускладнень, пов'язаних із стисненням прилеглих структур і можливістю малігнізації доброякісних пухлин середостіння. Нині тактика динамічного спостереження при пухлинах середостіння визнана хибною і безперспективною.

Лікування злоякісних пухлин середостіння зазвичай потребує застосування трьох основних методів — хірургічного, променевого і хіміотерапевтичного в різній послідовності. Автори, спираючись на запропоновану ними класифікацію, у тій самій послідовності розглянуть і підходи до лікування злоякісних пухлин середостіння.

Як уже зазначалося, гемобластози спочатку можуть перебігати у вигляді ізольованого ураження середостіння. Це характерніше для гематосарком, при яких (30—40 % випадків) першими уражуються лімфатичні вузли середостіння. Часто уражуються паратрахеальні лімфатичні вузли. Пухлина набуває великих розмірів, локалізується здебільшого в передньому середостінні. Інколи єдиним клінічним симптомом лімфом середостіння є компресія верхньої порожнистої вени. Через швидке наростання симптоматики хворі потребують невідкладної медичної допомоги. У зв'язку з цим іноді навіть без морфологічної верифікації діагнозу хворим проводять паліативний курс променевої терапії на ділянку середостіння в дозі 20 Гр. Після усунення симптомів компресії переходять до верифікації діагнозу й розроблення програми лікування. Часто відбувається повна резорбція пухлини, що утруднює отримання матеріалу для верифікації процесу. У разі підтвердження діагнозу та визначення гістологічного варіанта лімфоми проводять курси індукційної поліхіміотерапії з можливим наступним опромінюванням середостіння.

Нині досягнуто значних успіхів у лікуванні лімфом. У разі застосування правильної комбінованої (хіміопроменевої) терапії можливе повне вилікування хворих. Хірургічний метод при лімфомах середостіння зазвичай не використовують. Проте в разі торакотомії з метою біопсії показане максимальне видалення пухлини, що поліпшує прогноз лікування і якість життя хворого.

У групі органних пухлин середостіння найчастіше спостерігаються пухлини за груднинної залози й аберагантних часток щитоподібної залози, у яких розвивається зоб або рак. Первинні пухлини серця й перикарда трапляються досить рідко. Пухлини за груднинної і щитоподібної залоз локалізуються в передньому середостінні. Лікування органних пухлин середостіння (за відсутності протипоказань) хірургічне. Вибір доступу до пухлини залежить від локалізації, розмірів і біологічної активності пухлини.

Застосовують два види доступів — черезплевральний і позаплевральний. Черезплевральний доступ у вигляді бічної торакотомії більш шадний, менш травматичний, супроводжується меншою крововтратою і дає можливість дістатися магістральних судин грудної клітки, кореня легень, переднього і заднього відділів середостіння.

Позаплевральний доступ передбачає виконання стернотомії в різних варіантах, травматичний, має більшу кількість ускладнень і не завжди забезпечує оптимальні умови для видалення пухлини середостіння.

Оперативні втручання при пухлинах середостіння здебільшого мають нестандартний характер, що зумовлено різноманітністю топографо-анатомічних співвідношень пухлини з прилеглими утвореннями та різною поширеністю процесу. Часто операції бувають комбінованими, поєднаними з резекцією частини легень, перикарда, грудної стінки. Виконання хірургічних операцій при пухлинах середостіння вимагає високої кваліфікації хірурга й анестезіолога, тому що зони хірургічного втручання — найшокогенніші, а саме втручання пов'язане з механічним впливом на серце, магістральні судини, інші анатомічні утворення.

Під час видалення злоякісних пухлин середостіння необхідно дотримуватися правил абластики й антибластички. У післяопераційний період у разі гістологічного підтвердження діагнозу злоякісної тимомою хворим здійснюють променеву терапію на ложе пухлини і системну поліхіміотерапію.

За наявності позаорганних пухлин середостіння лікування здебільшого хірургічне. У разі підтвердження морфологічних даних про злоякісність процесу і ознак неоперабельності проводять променеву терапію і поліхіміотерапію (останню — залежно від гістогенезу пухлини).

Протипухлинну хіміотерапію (індукційну й ад'ювантну) застосовують при поширених пухлинах, морфологічно верифікованих і чутливих до хіміотерапії, у тому числі і в поєднанні з променевою терапією. Хіміопроменеве лікування дає змогу досягти вираженішого ефекту, по-перше, за рахунок поєданого впливу на пухлини двох методів терапії, по-друге — внаслідок радіомодифікованого ефекту хіміопрепаратів, який посилює пошкоджувальну дію променевої терапії.

При пухлинах середостіння з успіхом використовують системне (внутрішньовенне) і регіонарне введення хіміопрепаратів. Методику регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії запропоновано в Донецькому протипухлинному центрі. Вона продемонструвала високу ефективність при пухлинах переднього середостіння, що стало підставою для затвердження цього методу як стандарту передопераційної хіміотерапії.

Отже, новоутворення середостіння представлені широким спектром різних за гістогенезом і клінічним перебігом пухлин, що вимагає обов'язкового індивідуального підходу до діагностики та лікування хворих.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

## 14.1. Пухлини легень

## 1. Які найпоширеніші форми раку в порядку зниження показника захворюваності?

А. Рак легені, грудної залози, товстої кишки, шлунка, печінки, передміхурової залози.

В. Рак шлунка, печінки, передміхурової залози, легені, грудної залози, товстої кишки.

С. Рак грудної залози, товстої кишки, шлунка, легені, печінки, передміхурової залози.

Д. Рак легені, шлунка, грудної залози, нирки, товстої кишки, печінки.

Е. Рак шлунка, стравоходу, грудної залози, товстої кишки, печінки.

## 2. Назвіть основні причини раку легені.

А. Вживання алкоголю, хронічні інфекційні захворювання бронхолегеневої системи, забруднення навколишнього середовища хімічними й радіоактивними канцерогенами.

В. Куріння, професійні шкідливості, хронічні захворювання бронхолегеневої системи, забруднення повітряного середовища хімічними й радіоактивними канцерогенами.

С. Зловживання алкоголем, хронічні вірусні захворювання бронхолегеневої системи, забруднення навколишнього середовища канцерогенами й солями важких металів.

Д. Професійні шкідливості, хронічні інфекційні захворювання бронхолегеневої системи, забруднення навколишнього середовища канцерогенами.

Е. Професійні шкідливості, вживання алкоголю, хронічні захворювання бронхолегеневої системи, забруднення навколишнього середовища хімічними й радіоактивними канцерогенами.

## 3. Назвіть групи високого ризику виникнення раку легені.

А. Чоловіки-курці і хворі на алкоголізм, пацієнти з хронічними захворюваннями бронхів; особи, які працюють із професійними шкідливостями; пацієнти з обтяженою спадковістю.

В. Чоловіки й жінки віком понад 60 років, які курять; пацієнти з інфекційними захворюваннями бронхолегеневої системи; особи, які працюють з радіоактивними речовинами; пацієнти з обтяженою спадковістю.

С. Чоловіки й жінки віком понад 45 років, які курять; пацієнти з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи; особи, які працюють із професійними шкідливостями; пацієнти з обтяженою спадковістю.

Д. Чоловіки віком понад 60 років, які курять; пацієнти із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи; жінки, які працюють із професійними шкідливостями; пацієнти з обтяженою спадковістю.

Е. Чоловіки й жінки віком понад 50 років, які зловживають алкоголем; пацієнти із захворюваннями бронхолегеневої системи; особи, які працюють із професійними шкідливостями; пацієнти з обтяженою спадковістю.

## 4. Яка тривалість розвитку пухлини при раку легені?

А. Рак легені розвивається в середньому протягом 1—2 років, здебільшого пухлина росте до діаметра 1 см (1 млрд пухлинних клітин) не більше року.

В. Рак легені розвивається в середньому протягом 1—3 років, у 50 % випадків пухлина росте до 1 мм (1 млрд пухлинних клітин) близько 6 міс.

С. Рак легені розвивається в середньому протягом 2 років, у 50 % випадків пухлина росте до діаметра 1 мм (1 млн пухлинних клітин) понад 7 років.

Д. Рак легені розвивається в середньому протягом 10—17 років, у 50 % випадків пухлина росте до діаметра 1 см (1 млрд пухлинних клітин) понад 7 років.

Е. Рак легені розвивається в середньому протягом 15—17 років, у 30 % випадків пухлина росте до діаметра 3 см (1 млрд пухлинних клітин) понад 3 роки.



### 5. Які основні морфологічні форми раку легені?

- А. Плоскоклітинний рак (50 %), аденокарцинома (20 %), дрібноклітинний рак (10 %), поліморфно-клітинний рак (9 %).
- В. Перснєподібно-клітинний рак (30 %), аденокарцинома (21 %), дрібноклітинний рак (28 %), круглоклітинний рак (9 %).
- С. Плоскоклітинний рак (50 %), дрібноклітинний рак (20 %), великоклітинний рак (10 %).
- Д. Плоскоклітинний рак (40 %), аденокарцинома (30 %), великоклітинний рак (10 %), дрібноклітинний рак (10 %), вівсяноклітинний рак (10 %).
- Е. Плоскоклітинний рак (30 %), аденокарцинома (31 %), дрібноклітинний рак (18 %), великоклітинний рак (9 %).

### 6. Які основні клінічні форми раку легені?

- А. Центральний (ендо- і перибронхіальний, розгалужений), периферичний (вузловий, пневмонієподібний, рак Панкоста), атиповий (медіастинальний, мозковий, кістковий тощо).
- В. Центральний (перибронхіальний, розгалужений), периферичний (перибронхіальний вузловий, пневмонієподібний).
- С. Ендоbronхіальний, перибронхіальний, вузловий, розгалужений, пневмонієподібний, бронхіолоальвеолярний, атиповий.
- Д. Ендоbronхіальний, перибронхіальний, вузловий, розгалужений, пневмонієподібний, рак верхівки легені, атиповий.
- Е. Центральний (ендоbronхіальний), периферичний (пневмонієподібний), атиповий (рак Панкоста, медіастинальний, мозковий, кістковий тощо).

### 7. Назвіть морфогенез раку легені.

- А. У 50 % рак легені (аденокарцинома) виникає в паренхімі легені.
- В. У 97 % пухлини легені виникають у слизовій оболонці бронхів — бронхокарциноми.
- С. Залозистий рак легені виходить із паренхіми, плоскоклітинний — виникає в стінці бронха.
- Д. Аденокарцинома виходить із паренхіми, плоскоклітинний рак виникає в стінці бронха.

Е. Бронхокарцинома виникає в слизовій оболонці бронха, рак — у паренхімі.

### 8. Дайте визначення центрального раку легені.

- А. Пухлина головного або часткового бронха, що супроводжується розвитком ателектазу.
- В. Пухлина великого (часткового, сегментарного) бронха, що супроводжується розвитком ателектазу.
- С. Пухлина великого (часткового, сегментарного) бронха, що супроводжується розвитком бронхообтураційного синдрому.
- Д. Пухлина великого (часткового, сегментарного) бронха, що супроводжується розвитком медіастинальних метастазів.
- Е. Пухлина, що росте в прикореневій зоні легені й супроводжується розвитком бронхообтураційного синдрому.

### 9. Дайте визначення периферичного раку легені.

- А. Пухлина, що росте із сегментарного бронха і супроводжується розвитком ателектазу.
- В. Пухлина, що розвивається з вісцеральної плеври й росте у вигляді вузла в периферичних відділах легені.
- С. Пухлина, що розвивається з паренхіми легені й росте у вигляді вузла в периферичних відділах легені.
- Д. Пухлина, що розвивається з дрібного бронха й росте у вигляді вузла в периферичних відділах легені.
- Е. Пухлина, що розвивається з альвеол легені й росте у вигляді вузла в периферичних відділах легені.

### 10. Назвіть ранні симптоми центрального раку легені та їхній патогенез.

- А. Загальна слабкість, задишка, непостійний біль у грудях — наслідок пухлинної інфільтрації.
- В. Загальна слабкість, задишка, непостійний біль у грудях — наслідок пухлинної інфільтрації.
- С. Кашель, біль у грудях, легенева кровотеча, підвищення температури тіла — наслідок параканкрозного запального процесу.

Д. Загальна слабкість, задишка, непереносимість біль у грудях — наслідок пухлинної інтоксикації.

Е. Кашель, кровохаркання, субфебрильна температура тіла — наслідок локального запального процесу.

**11. Які ранні симптоми периферичного раку легені?**

А. Невелика периферична пухлина росте безсимптомно, поки не проросте парієтальну плевру, великий бронх або судину.

В. Кашель, біль у грудях, легенева кровотеча, підвищення температури тіла — наслідок параканкрозного запального процесу.

С. Біль у грудях, кашель, легенева кровотеча, підвищення температури тіла — наслідок параканкрозного запального процесу.

Д. Кашель, біль у грудях, кровохаркання, субфебрилітет — наслідок локального запального процесу.

Е. Біль у грудях, кашель, кровохаркання, підвищення температури тіла — наслідок пухлинної інтоксикації.

**12. Який патогенез симптомів центрального раку легені?**

А. Розвиток паранеопластичного синдрому внаслідок пухлинної деформації бронха.

В. Розвиток бронхообтураційного синдрому внаслідок пухлинної обтурації бронха.

С. Розвиток паранеопластичного синдрому внаслідок пухлинної інфільтрації.

Д. Розвиток паранеопластичного синдрому внаслідок пухлинної інтоксикації.

Е. Розвиток паранеопластичного синдрому внаслідок стенозу бронха.

**13. Який алгоритм діагностики в разі підозри на рак легені?**

А. Рентгенографія легень у двох проекціях, спіральна КТ грудної клітки, визначення пухлинних маркерів.

В. Рентгенографія легень у трьох проекціях, контрастна бронхографія, МРТ грудної клітки.

С. Рентгенографія легень у двох проекціях, бронхоскопія з біопсією, КТ грудної клітки.

Д. Рентгенографія легень, спіральна КТ і УЗД грудної клітки, визначення пухлинних маркерів.

Е. Рентгенографія легень, рентгенівська КТ, спіральна КТ грудної клітки, визначення пухлинних маркерів.

**14. Жінка, 67 років, занедужала 2 тиж. тому після переохолодження: сильний кашель із мокротинням, висока температура тіла, нічний піт. Праворуч у нижніх відділах легень вислуховуються дрібнопухирчасті хрипи. На рентгенограмах легень у двох проекціях — неоднорідна інфільтрація нижньої частки праворуч. Який можливий діагноз, тактика обстеження?**

А. Гострий бронхіт. Спостереження, повторна КТ органів грудної клітки.

В. Гостре респіраторне захворювання. Спостереження терапевта.

С. Центральний рак легені. Бронхоскопія.

Д. Нижньочасткова пневмонія праворуч. Антибіотикотерапія, спостереження терапевта.

Е. Рак легені, КТ органів грудної клітки, визначення пухлинних маркерів.

**15. Чоловік, 57 років, який курить, скаржиться на кашель, субфебрильну температуру тіла, нічний піт, 2 міс. тому було одноразове кровохаркання. Нині став задовільний, апетит і маса тіла збережені, температура тіла нормальна. На рентгенограмах легень у двох проекціях патології немає. Дихання праворуч різко ослаблене, хрипів немає. Який можливий діагноз, тактика обстеження?**

А. Хронічний бронхіт. Спостереження, КТ органів грудної клітки.

В. Загострення хронічного бронхіту, спостереження і лікування у терапевта.

С. Пневмонія. Антибіотикотерапія, спостереження пульмонолога.

Д. Рак легені, КТ органів грудної клітки, визначення пухлинних маркерів.

Е. Центральний рак легені. Бронхоскопія.

## 14.2. Пухлини середостіння

## 16. Які основні симптоми пухлин середостіння?

А. Відчуття дискомфорту і біль у за груднинній ділянці, кашель, задишка, тахікардія, аритмія, субфебрильна температура тіла, свербіж шкіри, синдром стиснення верхньої порожнистої вени, синдром Горнера.

В. Біль у за груднинній ділянці, дисфагія, у разі фізичного навантаження кровохаркання, тахікардія, аритмія, висока температура тіла, синдром стиснення верхньої порожнистої вени.

С. Відчуття дискомфорту і біль у за груднинній ділянці, брадикардія, гіпертермія, синдром стиснення верхньої порожнистої вени, синдром П'єра — Марі.

Д. Стенокардія, тахікардія, аритмія, артеріальна гіпотензія, субфебрильна температура тіла, синдром стиснення верхньої порожнистої вени, синдром Горнера.

Е. Відчуття дискомфорту в міжлопатковій ділянці, дисфагія, тахікардія, аритмія, субфебрильна температура тіла, синдром стиснення верхньої порожнистої вени, синдром Горнера.

## 17. Які основні методи первинної діагностики пухлин середостіння?

А. Рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції, МРТ грудної клітки, пункційна біопсія, езофагоскопія або бронхоскопія.

В. Рентгенографія органів грудної клітки в прямій і бічній проекціях, КТ або МРТ грудної клітки, пункційна біопсія під рентген/КТ-контролем, медіастиноскопія, бронхоскопія.

С. Рентгенотомографія органів грудної клітки, МРТ грудної клітки, пункція та біопсія під контролем УЗД, езофагоскопія, торакоскопія.

Д. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, рентгенівська КТ середостіння, визначення онкомаркерів, езофаго- і бронхоскопія.

Е. Рентгенографія і томографія середостіння, КТ грудної клітки, пункційна біопсія під контролем КТ, езофаго- і бронхоскопія, визначення пухлинних маркерів.

## 18. Які основні види доброякісних і первинних злоякісних новоутворень середостіння?

А. Кісти стравоходу і трахеї, тимоми, нейрогенні пухлини, мезенхімальні пухлини, пухлини з лімфоїдної, жирової і судинної тканини.

В. Пухлини за груднинної залози (тимоми), нейрогенні пухлини, мезенхімальні пухлини, пухлини з лімфоїдної, жирової і судинної тканини.

С. Пухлини серця, трахеї, бронхів.

Д. Пухлини діафрагми, плеври, стравоходу, за груднинної залози, нейрогенні пухлини, мезотеліоми.

Е. Кісти за груднинної залози, стравоходу, мезенхімальні пухлини, ліпоми, лімфосаркоми, бронхосаркоми.

## 19. Молода жінка, 32 років, скаржиться на поступово наростаючий набряк обличчя, шиї, верхньої половини тулуба: шкіра обличчя із синюшним відтінком, з обох боків надключичні лімфатичні вузли збільшені до 2 см, м'які, безболісні. Окрім відчуття дискомфорту за грудниною інших скарг немає. Хворіє 3 тиж. Який попередній діагноз, тактика обстеження?

А. Пухлина середостіння. Дослідження пухлинних маркерів, рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, КТ грудної клітки, бронхоскопія.

В. Ниркова недостатність. УЗД нирок, клітинний аналіз сечі.

С. Тромбоз шийних вен. УЗД і доплерографія судин шиї, дослідження згортальної системи крові.

Д. Пухлина середостіння. Синдром зтиснення верхньої порожнистої вени. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, КТ грудної клітки, біопсія надключичного лімфатичного вузла, бронхоскопія.

Е. Алергійний набряк. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, пухлинні маркери, виявлення алергенів.

## 20. Жінка, 43 років, хворіє протягом 3 тиж., окрім відчуття дискомфорту за грудниною не поважають кашель, свербіж шкіри і субфебрильна температура тіла. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?

А. Збільшений надключичний вузол ліворуч, гострий бронхіт. Флюорографія, спостереження пульмонолога, контроль через 1 міс.

В. Лімфогранулематоз. Рентгенографія органів грудної клітки, КТ грудної клітки, біопсія лімфатичного вузла.

С. Туберкульоз легень. Флюорографія, дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу, консультація фтизіатра.

Д. СНІД. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, дослідження крові на ВІЛ.

Е. Невринома середостіння. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, КТ грудної клітки, бронхоскопія.

**21. Чоловік, 47 років, скаржиться на неперетриманий кашель, опущення верхньої повіки праворуч, періодичний біль у правій половині грудної клітки. Хворіє протягом 2 міс. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?**

А. Пухлина середостіння, синдром Горнера. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, КТ грудної клітки, бронхоскопія.

В. Лімфогранулематоз. Визначення пухлинних маркерів, флюорографія, розгорнутий аналіз крові.

С. Туберкульоз легень. Флюорографія, дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу, консультація фтизіатра.

Д. СНІД. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, дослідження крові на ВІЛ.

Е. Гострий бронхіт. Флюорографія, спостереження пульмонолога, контроль через 1 міс.

**22. Чоловік, 58 років, який курить, скаржиться на відчуття дискомфорту за грудниною, кашель, охриплість голосу і субфебрильну температуру тіла. Хворіє протягом 2 міс., захворювання пов'язує із застудою. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?**

А. Загострення хронічного ларинготрахеїту. Флюорографія, розгорнутий аналіз крові.

В. Пухлина середостіння, парез гортані. Рентгенографія органів грудної клітки у

двох проекціях, КТ грудної клітки, ларингобронхоскопія.

С. Туберкульоз легень. Флюорографія, дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу, консультація фтизіатра.

Д. СНІД. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, дослідження крові на ВІЛ.

Е. Гострий бронхіт. Флюорографія, спостереження пульмонолога, контроль через 1 міс.

**23. Жінка, 43 років, хворіє протягом 5 тиж. Непокоять відчуття дискомфорту за грудниною і субфебрильна температура тіла. На рентгенограмах грудної клітки симетричне збільшення лімфатичних вузлів коренів легень, симптом метелика. З обох боків збільшені до 1 см надключичні лімфатичні вузли. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?**

А. Туберкульоз легень. Флюорографія, дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу, консультація фтизіатра.

В. Лімфогранулематоз. Визначення пухлинних маркерів, флюорографія, розгорнутий аналіз крові.

С. Саркоїдоз Бека. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, КТ грудної клітки, біопсія надключичного лімфатичного вузла.

Д. Лімфосаркома середостіння. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, дослідження крові на ВІЛ.

Е. Хронічний бронхіт. Флюорографія, спостереження пульмонолога, контроль через 1 міс.

**24. У чоловіка, 35 років, під час чергового рентгенологічного дослідження грудної клітки (попереднє було 2 роки тому) у передньому середостінні більше праворуч виявлено чітко відмежоване округле утворення діаметром до 5 см. Скарг немає. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?**

А. Медіастинальна форма раку легень. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, визначення пухлинних маркерів, бронхоскопія.

В. Лімфогранулематоз. Визначення пухлинних маркерів, флюорографія, розгорнутий аналіз крові.

С. Туберкульоз лімфатичних вузлів середостіння. Флюорографія, дослідження мокротиння на БК, консультація фтизіатра.

Д. Пухлина переднього середостіння, тимомма. Рентгенографія грудної клітки у двох проєкціях, КТ грудної клітки, трансторакальна пункційна біопсія утворення.

Е. Ліпома середостіння. КТ грудної клітки, хірургічне лікування.

**25. Жінка, 23 років, скаржиться на субфебрильну температуру тіла, свербіж шкіри, нічне потіння. На рентгенограмах грудної клітки збільшення лімфатичних вузлів коревів легень. Ліворуч збільшений до 1 см надключичний лімфатичний вузол. Який попередній діагноз, першочергові обстеження?**

А. Саркоїдоз Бека. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях, КТ грудної клітки, біопсія надключичного лімфатичного вузла.

В. Лімфогранулематоз. Рентгенографія легень, КТ, пункція та біопсія лімфатичного вузла, аналіз крові.

С. Туберкульоз легень. Флюорографія, дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу, консультація фтизіатра.

Д. Лімфосаркома середостіння. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях, дослідження крові на ВІЛ.

Е. Хронічний бронхіт. Флюорографія, спостереження пульмонолога, контроль через 1 міс.

**Відповіді:** 1—А; 2—В; 3—С; 4—Д; 5—Е; 6—А; 7—В; 8—С; 9—Д; 10—Е; 11—А; 12—В; 13—С; 14—Д; 15—Е; 16—А; 17—В; 18—В; 19—Д; 20—В; 21—А; 22—В; 23—С; 24—Д; 25—В.

### **ПУХЛИНИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ**

#### **15.1. РАК ШИЙКИ МАТКИ**

**Епідеміологія.** Рак шийки матки (РШМ) належить до найчастіших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи і посідає 6-е місце серед злоякісних пухлин у світі і 2-е — серед усіх новоутворень у жінок. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку в світі реєструється 500 тис. нових випадків РШМ і 190 тис. смертей. Показник захворюваності значно різниться не тільки на різних континентах, а й в окремих країнах і регіонах. Багато дослідників звернули увагу на загальну закономірність: у тих країнах, де дуже високий показник захворюваності на РШМ, відносно низький показник захворюваності на рак ендометрія та грудної залози. Ці особливості характерні для економічно слаборозвинених країн і країн з порівняно невеликою середньою тривалістю життя. Так, наприклад, у Родезії показник захворюваності на РШМ становить 80,1, а на рак тіла матки — усього 3,6 (співвідношення 22:1); у Колумбії — відповідно 75,6 і 6,8 (співвідношення 11:1).

До 1992 р. захворюваність на РШМ знижувалася, але останніми роками з'явилася тенденція до її підвищення. Близько 50 % випадків РШМ припадає на вікову категорію від 35 до 55 років. За даними Міжнародної федерації онкогінекологів (FIGO), останніми роками намітилася тенденція до підвищення захворюваності на РШМ серед осіб молодого віку, збільшення кількості хворих із III—IV стадіями і летальності протягом 1-го року від моменту встановлення діагнозу. В Україні у 2012 р. показник захворюваності на РШМ становив 20,9 % на 100 тис. населення.

**Етіологія.** За результатами багаторічних досліджень встановлено, що в етіології плоскоклітинного РШМ провідна роль належить папіломавірусній інфекції, яка передається статевим шляхом. Так, Ганьйон (1950) не встановив жодного випадку смерті від РШМ серед католицьких черниць Монреалю (Канада), Фромені (1969) надав такі самі дані щодо 31 658 черниць, а надалі було констатовано, що РШМ у незайманих жінок — це виняток, причому він майже завжди не плоскоклітинний, а залозистий. Вірус папіломи людини (ВПЛ) належить до ДНК, тобто містить віруси родини Парова Viridae і має тропність до багатошарового плоского епітелію, у який він інтегрує свій геном, що й спричинює появу мутацій. Відомо, що близько 95 % випадків РШМ пов'язані з онкогенними типами ВПЛ, які поділяють за ступенем ризику на серотипи «низького ризику» — 6, 11, 42—44 тощо і серотипи високого онкогенного ризику — 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64, 68. Міжнародне агентство з вивчення раку офіційно визнало ВПЛ 16-го і 18-го типів канцерогенними факторами в етіології плоскоклітинної карциноми РШМ, а 31-й, 33-й і 35-й типи — можливими канцерогенами. Однак для

індукції пухлинного росту одного тільки інфікування ВПЛ недостатньо, необхідний також вплив кофакторів, наприклад синергізм з вірусом простого герпесу 2-го серотипу (HSV-2).

У виникненні РШМ відіграють роль екзо- і ендогенні модифікуючі агенти. До перших можна віднести ранній початок статевого життя, часту зміну статевих партнерів, травму, запалення і в деяких випадках — хімічні та фізичні агенти, що їх використовують для запобігання вагітності та з лікувальною метою. До ендогенних факторів належать вік, порушення імунологічного статусу, гормональні розлади. Ризик виникнення РШМ зростає у 2—4 рази в осіб віком 50—59 років. Однак це стосується клінічно вираженого раку (III—IV стадії). Середній вік хворих з початковими стадіями значно нижчий і становить для преінвазивного раку 39—42 роки, для мікроінвазивної карциноми — 41—43 роки.

**Передпухлинні захворювання шийки матки.** До передракових змін належать вогнища атипового розростання незрілого епітелію незапального характеру, що виникають часто мультицентрично і не виходять за межі базальної мембрани. У шийці матки передраком є дисплазія, особливо тяжкої форми.

На II Міжнародному конгресі з патології шийки матки і кольпоскопії (1975) для позначення поняття дисплазії впроваджено термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (CIN). Прийнято розрізняти три ступеня CIN: легку, середньої тяжкості і тяжку. CIN I у 57 % випадків спонтанно регресує, у 32 % — зберігається у вигляді CIN I протягом тривалого часу, 11 % — прогресують у CIN II — CIN III і тільки 0,5 % — в інвазивну карциному. На відміну від дисплазії легкого ступеня CIN III перетворюється на інвазивний рак у 12 % випадків протягом 2 років, а регресує досить рідко.

**Ранні форми РШМ.** Прогресування клітинних і тканинних змін призводить до виникнення карциноми (преінвазивної), яка практично завжди перетворюється на інвазивний рак, у зв'язку з чим вимагає негайного хірургічного лікування. Наступним етапом є мікроінвазивний рак, виділення якого відображує перехід пухлинного процесу з локального в стан початкової генералізації (регіонарне метастазування). Ранньою формою інвазивного РШМ є мікроінвазивний рак. Першою морфологічною ознакою мікроінвазії пухлини в строму шийки матки є мікроскопічне виявлення патологічних розростань на межі епітелію і стромы. У разі прогресування хвороби ці зміни визначаються вже в стромі. Всесвітня асоціація лікарів гінекологів-онкологів рекомендує два критерії, за якими буде устаткована гістологічна концепція МРШМ: стромальна інвазія вглиб до 3 мм (у разі об'єму пухлини не більше ніж 100 мм<sup>3</sup>); відсутність комплексу пухлинних клітин у лімфатичних судинах шийки матки (LVI —). Адекватним мінімальним хірургічним втручанням, що дає змогу діагностувати мікроінвазію пухлини в строму шийки матки, є конізація шийки матки.

**Метастазування.** РШМ характеризується раннім і поширеним метастазуванням у тазові лімфатичні вузли. Метастазування відбувається лімфогенним, гематогенним і контактним шляхами. Поява метастазів є прогностично несприятливим фактором. Умовно прийнято розрізняти кілька етапів лімфогенного метастазування:

- I етап — зовнішні і внутрішні клубові лімфатичні вузли;
- II етап — загальні клубові лімфатичні вузли;
- III етап — поперекові лімфатичні вузли;
- IV етап — лімфатичні вузли середостіння і надключичних ділянок.

У разі метастатичного ураження тазових лімфатичних вузлів можливий розвиток ретроградних метастазів у пахвових лімфатичних вузлах.

Частота метастазування залежить від поширеності процесу і стадії диференціювання пухлини. При ІА стадії метастази спостерігаються менше ніж в 1 % хворих, при ІБ — у 2,5 — 18 %, при ІІ — у 16 — 35 %, при ІІІ — у 40 — 56 % хворих. Метастази в лімфатичні вузли найчастіше виникають, якщо пухлина розташована в каналі шийки матки, що пов'язано з особливостями лімфовідтоку.

Гематогенні метастази з'являються у разі місцево-інфільтративного поширення пухлини, після розвитку лімфогенного метастазування; при цьому найчастіше уражуються легені, печінка й кістки.

**Клінічна картина.** Безсимптомний період розвитку РШМ триває протягом 10—15 років. За цей час дисплазія шийки матки трансформується в преінвазивний, а згодом в інвазивний рак. При цьому у третини хворих відбувається спонтанна регресія дисплазії, а в деяких випадках навіть розвивається карцинома *in situ*.

Клінічна картина РШМ характеризується мізерною симптоматикою, особливо на ранній стадії. Ранніми клінічними проявами РШМ можна вважати рясні водянисті білі, ациклічні, частіше контактні, кров'янисті виділення. Пізні симптоми характеризуються поширенням пухлини на прилеглі органи і проявляються метрорагією, болем у малому тазу, дизурією, порушеннями дефекації.

**Діагностика.** Ефективним методом виявлення та вторинної профілактики РШМ є популяційний цитологічний скринінг. Упровадження його дало змогу на 20—30 % знизити смертність від РШМ в Англії, Ісландії, Фінляндії, Швеції, деяких інших країнах. При цьому щорічні цитологічні дослідження в жінок віком 20—65 років зменшують ризик виникнення раку на 90 %. На ефективність цитологічного скринінгу впливають регулярність обстежень (один раз на 1—5 років), повнота охоплення населення (70—80 %), дотримання техніки взяття мазків, кваліфікація лікарів і лаборантів. Актуальним залишається завдання розроблення критеріїв для формування груп ризику.

Профілактичне обстеження включає: огляд зовнішніх статевих органів, піхви і шийки матки, бімануальне ректовагінальне обстеження, дослідження мазків з екто- і ендоцервікса. У разі виявлення фонових патологій виконується полібіопсія підозрілих ділянок шийки матки. Завершальний етап діагностики — взяття зіскрібка із каналу шийки матки. Вирішальне значення в діагностиці РШМ мають інструментальні методи дослідження: а) кольпоскопія; б) цитологічні методи; в) гістологічні методи.

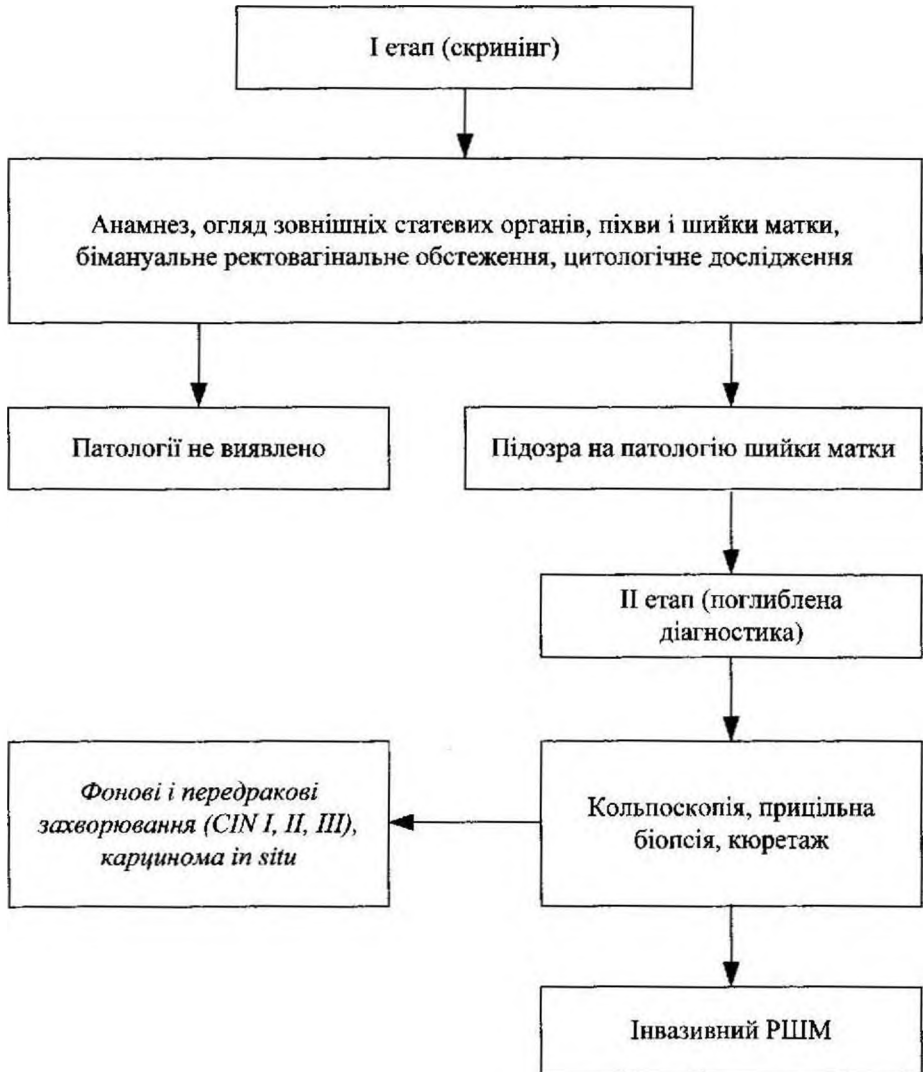
Під час огляду шийки матки в дзеркалах оцінюють її зовнішній вигляд. У разі екзофітної форми РШМ визначається утворення, що нагадує цвітну капусту. У разі ендофітної форми пухлини шийка матки набуває діжкоподібної форми синюшного забарвлення. В усіх випадках шийка матки контактно кровоточить, що можна перевірити, виконавши пробу Хробака: дотик зонда до підозрілої ділянки.

Надалі для визначення поширеності пухлинного процесу та коректного визначення стадії хвороби застосовують:

- фізикальні методи — пальпація лімфатичних вузлів, огляд шийки матки і піхви в дзеркалах, ректовагінальне обстеження;
- променеві методи — екскреторну урографію, іригоскопію, рентгенологічні дослідження органів грудної клітки, сканування кісток — сцинтиграфію;



## Діагностичний алгоритм при РШМ



- інвазивні методи — біопсію, конізацію шийки матки, кольпоскопію, цистоскопію, ректороманоскопію, вишкрібання каналу шийки матки;
- додаткові методи — КТ, МРТ, УЗД, лімфографію, лапароскопію;
- визначення онкомаркерів у сироватці крові.

Важливий метод діагностики, за допомогою якого встановлюють місцеве поширення процесу, — ультразвукова ехографія внутрішніх статевих органів та інших органів черевної порожнини, заочеревинних лімфатичних вузлів таза і поперекової ділянки, сечовивідних шляхів.

Застосування сучасного комплексу УЗ-методик у хворих на РШМ з використанням трансабдомінального й інтракорпоральних доступів дає змогу з висо-

кою точністю оцінити розмір шийки матки, її ехоструктуру, можливе проростання пухлини у прилеглі органи, а також стан регіонарних лімфатичних вузлів і дистальних відділів сечоводів. Ультразвукова тривимірна ехографія із застосуванням режиму кольорового доплерівського картування дає можливість оцінювати ступінь васкуляризації шийки матки в цілому і окремих її зон з диференціально-діагностичною метою.

Для визначення глибини інвазії пухлини, її поширення на прилеглі тканини і виявлення метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів більш ефективним є поєднане застосування КТ і МРТ.

За даними РКТ, основні ознаки РШМ — деформація, збільшення розміру та щільності шийки матки, розширення і неоднорідність структури ендометрію, наявність патологічної ділянки неправильної або округлої форми з ознаками інфільтративного росту. На інфільтрацію в параметральну клітковину вказують зміщення шийки, ущільнення пришийкової клітковини, зв'язкового апарату, а також зміна конфігурації кардинальних зв'язок і сечового міхура. Про інвазію сечового міхура і прямої кишки свідчить потовщення стінок органів у зоні пухлинного росту, а про метастатичну лімфаденопатію — збільшення (більше ніж на 1 см у діаметрі) лімфатичних вузлів таза і парааортальної групи.

МРТ застосовується для встановлення стадії процесу, дає змогу візуалізувати поширення пухлини на параметрії. За даними МРТ, ознаками РШМ є неправильна форма шийки матки з нечіткими нерівними контурами, наявністю утворення неправильної або округлої форми, з неоднорідно підвищеним МР-сигналом за рахунок пухлинної інфільтрації шийки матки з порушенням кільця цервікальної стромы.

Останніми роками в діагностиці РШМ застосовують новий маркер, що асоціюється з плоскоклітинними пухлинами, — SCCA (плоскоклітинного раку антиген), який вважають перспективним для діагностики та моніторингу перебігу пухлини. Рівень SCCA може підвищуватися в сироватці крові при високодиференційованих плоскоклітинних злоякісних пухлинах різної локалізації: голова і шия, стравохід, легені, кишки тощо. Діагностична чутливість SCCA при плоскоклітинному РШМ становить 55–87 % зі специфічністю 90–91 %. Вивчення динаміки рівня SCC в процесі лікування РШМ є дуже важливим після кожного етапу лікування. Підвищений рівень SCCA після проведеної терапії свідчить про наявність залишкової пухлини. Нормалізація рівня маркера після лікування дає надію на тривалий безрецидивний період.

Існують і інші молекулярно-біологічні тести для визначення перебігу та прогнозу у хворих на РШМ. Специфічним антигеном, рівень якого чітко корелює з агресивністю перебігу захворювання у хворих на РШМ, є тканинний поліпептидний антиген TPS (*tissue polypeptide specific antigen*). Доведено, що наявність підвищеного рівня TPS у сироватці крові хворих на плоскоклітинний РШМ до оперативного втручання (навіть за відсутності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, невеликих розмірів пухлини і неглибокої інвазії) корелює з підвищеним ризиком виникнення рецидивів захворювання.

Нині проводиться оцінювання прогностичного значення рівня остеопонтину OPN у хворих на РШМ. Доведено, що цей показник у плазмі крові хворих на інвазивний РШМ значно вищий порівняно з хворими на РШМ *in situ* і здоровими жінками.

Оцінити біологічну агресивність пухлини можна також шляхом вивчення показників її проліферативної, апоптозної активності, ступеня неоангіогенезу тощо. Багато авторів як за кордоном, так і в Україні, досліджують особливості експресії антигенів p53, Bcl-2, C-Мус, Ki-67, HER-2/neu (c-ErbB), VEGF, MMP, TP, CXCR4, COX-2, p16 та ін.

**Морфогенез і гістогенез пухлини.** Морфологічні форми РШМ різняться відповідно до їхнього гістогенезу (класифікація ВООЗ, 1992).

Найбільш прогностично сприятливим є плоскоклітинний зроговілий рак. Плоскоклітинний незроговілий рак і аденокарцинома характеризуються несприятливим прогнозом.

#### *Гістологічні форми РШМ:*

А. Плоскоклітинний рак: зроговілий, незроговілий; бородавчастий; кондиломатозний; папілярний.

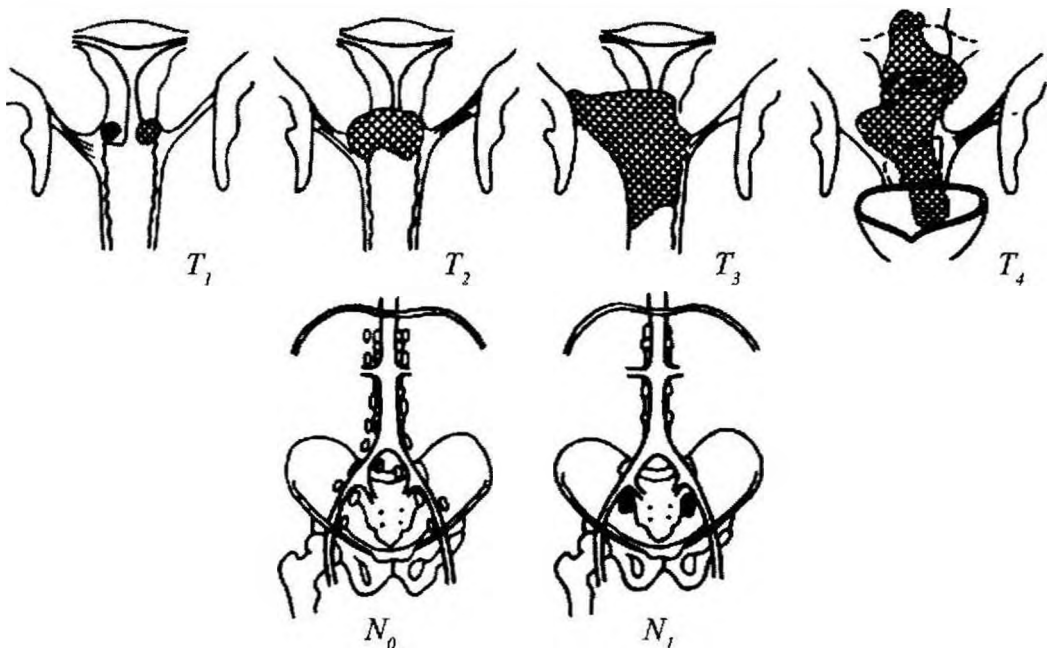
В. Аденокарцинома: муциозна (ендоцервікальна, перснеподібно-клітинна, кишкова), ендометріюїдна, світлоклітинна, малігнізована аденома, залозисто-папілярна, мезонефрідна.

С. Інші епітеліальні пухлини: залозисто-плоскоклітинний рак; зернисто-клітинний рак; аденокістозний рак; аденобазальний рак; карциноїдні пухлини; дрібноклітинний рак.

Д. Злоякісні пухлини м'яких тканин: ендоцервікальна стромальна саркома, ембріональна рабдіоміосаркома, ендометріальна стромальна саркома.

Е. Пухлини змішаного походження: аденосаркома, карциносаркома, пухлина Вільмса.

Анатомічну класифікацію стадій раку шийки матки показано на мал. 17.



Мал. 17. Анатомічна класифікація стадій раку шийки матки

# Класифікація раку шийки матки за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

## Правило класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

## Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами шийки матки є вузли, розташовані біля шийки і тіла матки, підчеревні (внутрішні клубові, замикальні), внутрішні і зовнішні клубові, прикрижові і бічні крижові.

| TNM              | Шийка матки                                                                     | FIGO |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| T <sub>is</sub>  | <i>In situ</i>                                                                  | 0    |
| T <sub>1</sub>   | Поширення до матки                                                              | I    |
| T <sub>1a</sub>  | Діагностується тільки мікроскопічно                                             | IA   |
| T <sub>1a1</sub> | На глибині менше ніж 3 мм, поширюється горизонтально менше ніж на 7 мм          | IA1  |
| T <sub>1a2</sub> | На глибині менше ніж 5 мм, поширюється горизонтально менше ніж на 7 мм          | IA2  |
| T <sub>1b</sub>  | Пухлина визначається клінічно, більша ніж T <sub>1a2</sub>                      | IB   |
| T <sub>1b1</sub> | Пухлина менша ніж 4 см                                                          | IB1  |
| T <sub>1b2</sub> | Пухлина більша ніж 4 см                                                         | IB2  |
| T <sub>2</sub>   | Поширюється на матку, але без залучення стінок таза чи нижньої третини піхви    | II   |
| T <sub>2a</sub>  | Пухлина без ураження параметрія                                                 | IIA  |
| T <sub>2b</sub>  | З ураженням параметрія                                                          | IIB  |
| T <sub>3</sub>   | Уражена нижня третина піхви/стінка таза, гідронефроз                            | III  |
| T <sub>3a</sub>  | Уражена нижня третина піхви                                                     | IIIA |
| T <sub>3b</sub>  | Уражена стінка таза (гідронефроз)                                               | IIIB |
| T <sub>4</sub>   | Уражена слизова оболонка сечового міхура/прямої кишки, поширюється за межі таза | IVA  |
| N <sub>1</sub>   | Уражені регіонарні лімфатичні вузли                                             | —    |
| M <sub>1</sub>   | Наявні віддалені метастази                                                      | IVB  |

## Групування за стадіями

|            |                  |                |                |
|------------|------------------|----------------|----------------|
| Стадія 0   | T <sub>is</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA  | T <sub>1a</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA1 | T <sub>1a1</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA2 | T <sub>1a2</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB  | T <sub>1b</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB1 | T <sub>1b1</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |

|             |                    |            |       |
|-------------|--------------------|------------|-------|
| Стадія IB2  | $T_{b2}$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIA  | $T_{2a}$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIB  | $T_{2b}$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIA | $T_1, T_2, T_{3a}$ | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія IIIB | $T_1, T_2, T_{3a}$ | $N_1$      | $M_0$ |
|             | $T_{3b}$           | Будь-яка N | $M_0$ |
| Стадія IVA  | $T_4$              | Будь-яка N | $M_0$ |
| Стадія IVB  | Будь-яка T         | Будь-яка N | $M_1$ |

**Лікування.** До призначення лікування початкових форм РШМ необхідно мати чіткий переконливий гістологічний діагноз. Окрім того важливо зібрати максимально повний гінекологічний і спадковий анамнез, дізнатись про плани пацієнтки щодо репродукції. Усе це зумовлює основний принцип, за яким має формуватися програма лікування при початковому РШМ, — оптимально-радикальне, але максимально функціонально-щадне лікування.

**Хірургічне лікування.** Протягом понад 100 років хірургічний метод лікування РШМ є або основним (на ранніх стадіях), або використовується у разі запавнених форм хвороби в комбінації з іншими методами, такими як променева і поліхіміотерапія.

Нині в лікуванні преінвазивного РШМ застосовуються:

- конусоподібна електроексцизія;
- ножова ампутація, кріодеструкція;
- лазерна деструкція, лазерна конусоподібна ексцизія;
- ультразвукова ампутація шийки матки.

При мікроінвазивному РШМ найпоширенішим і найнадійнішим методом лікування є екстирпація матки без придатків у пацієнток репродуктивного віку і екстирпація матки з придатками у пацієнток віком понад 50 років. Для забезпечення радикалізму втручання потрібно дотримуватися таких принципів:

- ретельне вивчення післяопераційного препарату, особливо краю розрізу, виконання серійно-східчастих зрізів;
- обов'язкове дослідження стану лімфатичних судин віддаленого органа;
- тривале динамічне спостереження за пацієнткою (не менше ніж 5 років) із цитологічним контролем.

Методом вибору хірургічного лікування інвазивного РШМ є черезчеревна радикальна розширена гістеректомія в поєднанні з тазовою лімфаденектомією, що її вперше виконав 16 листопада 1898 р. віденський гінеколог Ернст Вертхайм. Найчастішими ускладненнями під час виконання розширеної екстирпації матки і лімфаденектомії вважаються ушкодження великих тазових судин і стінки сечового міхура, що спричиняють сечову інфекцію (20,8 %), дисфункцію міхура (9,2 %) і нориці сечоводу (2,9 %), у післяопераційний період — формування тазових лімфокіст (3—5 %), лімфостаз нижніх кінцівок (0,9 %).

З появою світловолоконної оптики і створенням лапароскопа, починаючи з 1989 р. впроваджуються методики, що дають змогу комбінувати вагінальну і черевну екстирпацію матки з лапароскопічною тазовою і парааортальною лімфаденектомією і, як наслідок, зменшити кількість інтра- і післяопераційних ускладнень.

РШМ нерідко виникає у жінок репродуктивного віку. Для цього контингенту хворих з ранньою стадією інвазивного раку в 1995 р. у Франції вперше було розроблено і виконано черезпіхвову радикальну екстирпацію шийки матки з видаленням параметральної клітковини у поєднанні з лапароскопічною лімфаденектомією, яка зберігає функцію матки (трахелектомія, операція Dargent).

**Променева терапія.** На цей час променева терапія як самостійний метод або в поєднанні з хірургічним лікуванням призначається більшості онкогінекологічних хворих. Виділяють такі варіанти променевої терапії: променеву терапію як радикальний метод лікування, що використовується у хворих на РШМ ІІВ—ІІІВ стадії, перед- і післяопераційну променеву терапію, а також паліативне променеве лікування.

Променева терапія РШМ як самостійний метод дає змогу досягти оптимальних віддалених результатів порівняно з терапією інших глибоко розташованих пухлин завдяки вдосконаленню технології лікування, можливості підведення високих доз до первинної пухлини шляхом контактної променевої терапії, дистанційного опромінення параметральних інфільтратів і зон регіонарного метастазування, а також унаслідок високої чутливості тканини новоутворення до дії променевої енергії.

При всіх стадіях РШМ поєднану променеву терапію рекомендується розпочинати з дистанційного опромінення первинного вогнища і зон регіонарного метастазування. Одночасне опромінення всієї ділянки можливого поширення пухлинного процесу проводять для пригнічення пухлинного росту, усунення параканкрозного запалення в прилеглих нормальних тканинах, реалізації часткової ремісії пухлини і забезпечення оптимальних умов для наступного етапу лікування — внутрішньопорожнинної променевої терапії. Дистанційну променеву терапію проводять на гамма-терапевтичних установках або прискорювачах високих енергій у статичному або рухомому режимі опромінення, хоча, з дозиметричної точки зору, при РШМ переважає рухоме опромінення, яке дає змогу знизити променеве навантаження на органи малого таза (сечовий міхур, пряму кишку) і підшкірну жирову клітковину з класичним фракціонуванням дози. Курс дистанційної променевої терапії зазвичай включає приблизно 20—25 фракцій з РВД 1,8—2 Гр.

Внутрішньопорожнинне опромінення здійснюється в основному на апаратах з автоматизованим уведенням джерел у спеціальні метрокольпостати (АГАТ-В, АГАТ-ВУ, MultiSource, Селектрон, Мікроселектрон, Анет-В та ін.). Канал шийки матки розширюють розширювачами Гегара, потім у порожнину матки вводять радіоактивні джерела в металевих циліндрах завдовжки 6—8 см, вигнутих за формою матки, що дає можливість здійснювати променеву дію на піхву, шийку і порожнину матки. При цьому використовуються радіоактивні джерела —  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{252}\text{Cf}$  і різні режими фракціонування дози — 5—7—8—10—12 Гр за одну фракцію. Сумарні дози в точці А (2 см від цервікального каналу на рівні внутрішнього вічка) становлять 60—80 Гр, у точці В (умовна проекція лімфатичних вузлів у стінці таза) — 50—60 Гр залежно від стадії захворювання і технічних параметрів радіотерапевтичних апаратів.

Також променева терапія застосовується в програмах комбінованого та комплексного лікування РШМ. Мета передопераційного опромінення — зменшення пухлини та її інфільтратів, зниження життєздатності пухлинних клітин і їхньої

потенції до метастазування, підвищення операбельності і створення кращих умов для абластичного оперування. Завдання післяопераційної променевої терапії — девіталізація пухлинних клітин у зоні оперативного видалення пухлини і регіонарних лімфатичних вузлів.

**Хіміотерапія.** Хіміотерапія РШМ і можливість її впровадження в клінічну практику в поєднанні з променевою терапією і хірургічним лікуванням інтенсивно вивчаються з початку 70-х років ХХ ст. Результати проведених досліджень показали, що цитостатичні препарати посилюють променеве ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, найчутливіші до променевого впливу. Відзначено зменшення кількості пухлинних клітин, що перебувають у фазі спокою, і девіталізацію резистентних до променевої терапії гіпоксичних пухлинних клітин.

На сьогодні монотерапію практично не застосовують, використовують дуплети на основі препаратів платини або нові цитостатики: цисплатин + фторурацил, цисплатин + іфосфамід, таксани, цисплатин + гемцитабін (цитогем), цисплатин + іринотекан (ірінакам), вінорельбін, капецитабін (кселода) та інші схеми.

Виявлено, що пухлина буває більш хіміочутливою перед променевою терапією або операцією. У зв'язку з цим зменшення об'єму пухлини за рахунок попередньої хіміотерапії може призвести до збільшення ефективності променевої терапії або сприяти підвищенню можливості хірургічного видалення пухлини зі значним зниженням ризику інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин.

Перспективним є застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії з емболізацією внутрішніх клубових або маткових артерій з обох боків при місцево-поширених формах РШМ. Призначення хіміотерапії у післяопераційний період виправдане лише в разі виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з обов'язковим застосуванням препаратів платини.

**Хіміопроменева терапія при метастатичному та/або рецидивному РШМ.** Цей контингент хворих становлять пацієнтки з IV стадією РШМ і віддаленими метастазами чи рецидивами захворювання після раніше проведеного радикального лікування. Прогноз несприятливий і тому основним видом лікування є системна паліативна хіміотерапія, або променевий метод. На сучасному етапі умовним стандартом під час проведення хіміотерапевтичного лікування залишаються схеми з препаратами платини. Основні труднощі хіміотерапії метастатичного РШМ можуть бути пов'язані як з генетичною, так і з цитокінетичною резистентністю пухлинних клітин. Окрім цього, унаслідок раніше проведеної променевої терапії виникає виражений фіброз м'яких тканин і облітерація судин малого таза, що порушує транспорт цитостатиків до пухлини і знижує їх ефективність. До того ж попереднє опромінення малого таза значно зменшує резерви кістково-мозкового кровотворення, часто спричинює порушення функції нирок, що своєю чергою підвищує токсичність хіміотерапії.

**Наслідки лікування.** Узагальнюючи аналіз лікувальної допомоги хворим на РШМ, слід зазначити, що, з позицій забезпечення належної якості і тривалості життя, захворювання потрібно виявляти своєчасно, на I стадії (нині виявлених випадків РШМ I стадії не більше ніж 18 %). Досить висока питома вага III і IV стадій характеризує існуючу ситуацію як несприятливу, що потребує зміщення акценту на виявлення пухлин у II—III стадіях.

За даними Американської асоціації акушерів-гінекологів, 5-річна виживаність для інвазивних форм РШМ така:

- мікрокаршиноми — до 95 %;
- IA—IB — до 84 %;
- IIA — 75 %;
- IIB—IIIB — не більше ніж 45 %;
- IV — менше ніж 14 %.

Визначальним фактором прогнозу у хворих з операбельним РШМ I<sub>a</sub>—II<sub>a</sub> стадій є метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. П'ятирічна виживаність зменшується на 50 % при ураженні лімфатичних вузлів таза і не перевищує 25 % при метастазах у поперекові лімфатичні вузли. У разі двобічних множинних метастазів ризик регіонарного рецидивування РШМ удвічі вищий, ніж у хворих з одним — трьома метастазами, локалізованими в лімфатичних вузлах таза з одного боку. Якщо розмір первинної пухлини менший ніж 2 см, 5-річна виживаність становить 90 %, від 2 до 4 см — тільки 40 %.

У зв'язку з різноманіттям методів лікування, труднощами вибору оптимального варіанта і складнощами його здійснення хворі на РШМ повинні перебувати в спеціалізованих онкологічних стаціонарах, оснащених необхідними радіотерапевтичними установками і належним арсеналом цитостатичних засобів. Лікувальні заклади цього профілю мають бути укомплектовані кваліфікованими кадрами з досвідом виконання складних оперативних втручань, навичками проведення променевого лікування та хіміотерапії.

**Ускладнення променевих методів лікування РШМ** становлять одну з актуальних проблем сучасної онкології. Під час лікування РШМ основним фактором, який обмежує підведення до тканини пухлини запланованих вогнищевих доз, є небезпека променевого ураження піхви, слизової оболонки сечового міхура і кишок, а надалі — розвитку кольпіту, циститу, ректиту, ректовагінальних нориць. Використання сучасних методик як дистанційного, так і внутрішньопорожнинного опромінення під час одночасного променевого лікування РШМ сприяло зміні частоти, тяжкості і характеру променевих реакцій та ускладнень.

Місцеві променеві ушкодження під час лікування РШМ у переважній більшості спостережень пов'язані з ненавмисним або цілеспрямованим застосуванням доз, що перевищують природну толерантність опромінюваних тканин. Факторами розвитку ранніх і пізніх променевих ускладнень є підвищена індивідуальна чутливість прилеглих до пухлини тканин, наявність хронічних і гострих запальних процесів в органах, гістогенез пухлини тощо.

Профілактика променевих ускладнень сечового міхура і прямої кишки передбачає передусім максимальну оптимізацію променевого лікування з урахуванням сучасних досягнень радіології та особливостей пухлинного процесу конкретних хворих. Під час планування курсу променевої терапії необхідно раціонально дотримуватися рівня сумарних доз поглинання, дозових обмежень, що ґрунтуються на даних про радіочутливість тканин і органів. У цьому разі велика увага повинна приділятися оптимальному дозиметричному плануванню, вибору обґрунтованих дозово-часових співвідношень з урахуванням потужності дози і поправок на біологічний ефект.

Важливим елементом профілактики променевих ускладнень є санація сечового міхура (уросептики, сечогінні засоби) і прямої кишки (регуляція функції ки-



шок, лікувальні мікроклізми) як до початку лікування, так і під час його проведення. У комплексі профілактичних заходів мають бути передбачені корекція загального стану хворої, лікування хронічних захворювань. Для цього доцільно призначати вітаміни, ферменти, препарати, що поліпшують тканинний кровотік і справляють протизапальну, антиоксидантну дію.

**Збереження якості життя пацієнтів як одне з основних завдань лікування РШМ на сучасному етапі.** Сучасна медицина розглядає якість життя як кінцеву мету реалізації складного комплексу медичних, психологічних, духовних і соціальних програм допомоги хворій. За визначенням ВООЗ, «якість життя — це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного, духовного і соціального функціонування хворого, що ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті».

Проблема психологічної реабілітації хворих на РШМ останнім часом набула помітного соціального значення у зв'язку з важливими тенденціями: по-перше, у зв'язку зі збільшенням загальної кількості хворих на РШМ; по-друге — через прогресивне підвищення частоти захворюваності на РШМ серед жінок фертильного віку; по-третє — на тлі успіхів комбінованого лікування і вдосконалення методів променевої терапії РШМ помітно поліпшилися показники 5-річної виживаності; по-четверте — у зв'язку з тим, що адекватно виконані хірургічні втручання, які зберігають функцію яєчників, не тільки позбавляють від страждань, а й поліпшують якість життя пацієнток.

Подовження життя основної маси хворих на РШМ вимагає забезпечення якості їх життя. У зв'язку з цим підвищується роль організаційних заходів щодо реабілітації цього контингенту хворих.

**Профілактика.** Виникненню РШМ можна запобігти за допомогою профілактичних заходів. Первинна профілактика полягає у запобіганні захворюванням, що передаються статевим шляхом, вторинна — у щорічному обстеженні жінок, що включає цитологічне дослідження мазка з каналу шийки матки. Також велику роль відіграє виявлення онкогенних типів папіломавірусів у біологічних пробах за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та молекулярної гібридизації.

Ще одна можливість первинної профілактики РШМ — вакцинація проти ВПЛ. Квадривалентна вакцина захищає від інфікування чотирма найнебезпечнішими типами ВПЛ — 6-м, 11-м, 16-м, 18-м, тим самим запобігаючи виникненню пов'язаних із цими вірусами генітальних кондилом, передраку і раку шийки матки, піхви, вульви. Вакцина призначена тільки для профілактики і не застосовується для лікування патології, що вже існує. Не потрібно обстежуватися на наявність ВПЛ перед вакцинацією: навіть за наявності в організмі вірусу вакцина допоможе захиститися від інших типів ВПЛ. Найефективніша ця вакцинація до початку статевого життя, тому за кордоном найчастіше її здійснюють дівчаткам віком 12—13 років.

## 15.2. РАК ЕНДОМЕТРІЯ

**Епідеміологія.** У структурі онкологічної захворюваності серед жінок рак ендометрія (РЕ) в Україні посідає 3-є місце. Ризик виникнення РЕ має вікову залежність: від 40—44 років до 50—54 років показник захворюваності підвищується в 4 рази, досягає піку до 60—64 років, після чого помітно знижується. Відзначено зв'язок захворюваності на РЕ з рівнем життя. Найвищі цифри характерні для країн з ви-

соким рівнем економіки, тоді як в економічно слаборозвинених країнах з високою середньою тривалістю життя частіше хворіють на рак шийки матки.

Відмінності у захворюваності на рак шийки і тіла матки не можуть бути зведені лише до соціально-економічного рівня, тривалості життя і особливостей харчування. Без сумніву мають значення етнічні, генетичні, конституціональні, ендокринні фактори у їх складній взаємодії з навколишнім середовищем. Характерні особливості виявлено на Азіатському континенті. Зокрема у Японії, високорозвиненій країні з показниками середньої тривалості життя, що не поступаються європейським і США, показник загальної захворюваності на усі види раку жіночих статевих органів становить 27,7 на 100 тис. жінок, причому на рак шийки матки — 22,4 (80,9 % відносно всієї онкогінекологічної захворюваності), показник захворюваності на рак тіла матки — 2,2 (співвідношення раку шийки і тіла матки 10:1). Одночасно спостерігається низький показник захворюваності на рак яєчників (2,9) і рак грудної залози. Рак тіла матки дуже рідкісне явище в Індії (1,5 на 100 тис.), співвідношення раку шийки та тіла матки 16:1. Найвища його частота у Швеції, США і особливо на Гавайських островах (23,9). Цікаво, що серед японок, які народилися на Гавайських островах, рак тіла матки в 5 разів частіший, ніж серед японок, що народилися в Японії. Це свідчить про те, що крім генетичних і конституціональних особливостей на онкогінекологічну захворюваність впливають фактори зовнішнього середовища (спосіб життя, харчування).

Таким чином, частота поширення РЕ і його динаміка в різних країнах під впливом міграційних процесів і віку свідчать про безсумнівні специфічні особливості захворювання і на залежність його виникнення від комплексу причин ендокринної та екзогенної природи.

**Етіологія і патогенез.** Абсолютна або відносна гіперестрогенія — основний фактор, що спричинює проліферацію ендометрія, яка за відсутності антиестрогенного впливу прогестерону може слугувати тлом для розвитку залозистої гіперплазії, здатної своєю чергою прогресувати в атопічний варіант, у 20—45 % випадків трансформується в аденокарциному. З позицій цієї концепції можуть бути пояснені, наприклад, зв'язок виникнення хвороби з безпліддям (через часті ановуляторні цикли), ожирінням (через посилену екстрагонадну продукцію естрогенів), полікістозом яєчників (через властиве йому надмірне утворення попередника естрогенів андростендіону).

Роль естрогенів і гіперестрогенізації у патогенезі РЕ підтверджують дані про підвищення частоти виявлення РЕ у жінок постменопаузального віку, які протягом тривалого часу отримували замісну гормональну терапію естрогенвмісними препаратами. Таке ускладнення з'являється переважно у жінок, які не курять, що може бути пов'язано з «антиестрогенним» ефектом тютюнового диму і з його впливом на метаболізм естрогенів. У період, коли естрогени вживалися у чистому вигляді (тобто без прогестинів), ризик виникнення РЕ, за наявними даними, зростає у 4—8 разів і зберігався на цьому рівні протягом 3—5 років після припинення вживання з подальшим зниженням.

Важливо, що роль ожиріння як фактора ризику виникнення РЕ в репродуктивному віці має більше значення, ніж у менопаузальному. Верхній тип жировідкладання з притаманною йому інсулінорезистентністю та іншими ендокринно-обмінними порушеннями, включаючи гіперлептинемію, частіше трапляється у жінок, схильних до розвитку РЕ. Підвищення рівня лептину в крові зазвичай ко-

релює з масою тіла. Здатність цього гормону, що виділяється жировою тканиною, перешкоджати овуляції і виробленню прогестерону в яєчниках, слід враховувати під час оцінювання ризику розвитку РЕ.

Я.В. Бохман (1983) обґрунтував два патогенетичних варіанти РЕ, уточнив їхній вплив на біологічні властивості пухлини, її прогресування, метастазування, чутливість до прогестагенів і прогноз (табл. 11).

Перший варіант трапляється в 60—70 % пацієнток, вирізняється поєднанням ознак гіпоталамо-гіпофізарної і оваріальної гіперактивності, що виражаються в гіперестрогенії і порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну. Спостерігаються значна тривалість симптомів, зумовлених ановуляторними матковими кровотечами, гіперплазія тканин, які продукують гормони, яєчників і ендометрія, міома матки, внутрішній ендометріоз, естрогенний тип кольпоцитологічної реакції в період постменопаузи, а також ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба у поєднанні з метаболічними порушеннями. Цей варіант характеризується більш сприятливим прогнозом.

У другого варіанта вищезазначені ендокринно-обмінні порушення відсутні. У цих хворих (30—40 %) анамнез захворювання короткий, відсутні порушення менструальної і генеративної функції, ознаки гіперестрогенії, спостерігаються фіброз стромы яєчників, гіпоестрогенії типу кольпоцитологічної реакції в період постменопаузи, нормальні показники жирового і вуглеводного обміну, виникнення пухлини в старшому віці, у період глибокої постменопаузи, на тлі атрофії ендометрія. Другий варіант зазвичай вирізняється несприятливим прогнозом.

Таблиця 11. Ознаки двох патогенетичних варіантів раку ендометрія

| Ознаки                                                | Патогенетичні варіанти                                                   |                                                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                       | I                                                                        | II                                                       |
| Менструальна функція                                  | В анамнезі ановуляторні маткові кровотечі                                | Не порушена                                              |
| Репродуктивна функція                                 | Знижена, нерідко безпліддя                                               | Не порушена                                              |
| Час настання менопаузи                                | Часто після 50 років                                                     | Зазвичай до 50 років                                     |
| Тип кольпоцитологічної реакції в період постменопаузи | Естрогенний                                                              | Атрофічний або перехідний                                |
| Стан яєчників                                         | Гіперплазія тека-тканини — синдром Штейна—Левенталя. Фемінізуючі пухлини | Фіброз                                                   |
| Фон ендометрія або зроблені раніше вишкрібання        | Гіперпластичні процеси                                                   | Атрофія                                                  |
| Стан міометрія                                        | Фіброміома, внутрішній ендометріоз                                       | Без особливостей                                         |
| Ожиріння                                              | Є                                                                        | Немає                                                    |
| Гіперліпідемія                                        | Є                                                                        | Немає                                                    |
| Цукровий діабет                                       | Є                                                                        | Немає                                                    |
| Гіпертонічна хвороба                                  | Поєднується з ожирінням і (або) цукровим діабетом                        | Немає або не поєднується з ожирінням і цукровим діабетом |

Під час розвитку раку за I патогенетичним варіантом диференційована пухлина (діагностована у 82 % хворих) зберігає низку ознак, властивих початковій нормальній тканині, і не втрачає гормональної залежності. При II варіанті пухлини частіше характеризуються зниженим диференціюванням (63 %).

**Фактори ризику розвитку РЕ.** Виділяють такі фактори ризику розвитку РЕ:

- безпліддя і порушення менструального циклу, пов'язані з ановуляцією і гіперестрогенією;
- пологи великим плодом — понад 4000 г (підвищує ризик РЕ у 2,5 разу);
- відсутність пологів (підвищує ризик РЕ у 2—3 рази);
- пізня менопауза (менопауза після 52 років підвищує ризик РЕ у 2,4 разу);
- міома матки або міоматоз в анамнезі (підвищує ризик РЕ у 2,5 разу);
- ожиріння (якщо маса тіла на 10—22,5 кг більша за норму, ризик РЕ підвищується у 3 рази, понад 22,5 кг — у 10 разів);
- синдром Штейна—Левенталя (підвищує ризик РЕ у 14 разів);
- замісна гормонотерапія в період постменопаузи (підвищує ризик РЕ у 4—8 разів), одночасна прогестагенна терапія повністю знижує ризик;
- вживання тамоксифену при раку грудної залози підвищує ризик РЕ у 2—3 рази;
- цукровий діабет (підвищує ризик РЕ в 1,3—2,8 разу);
- обтяжена спадковість з приводу РЕ (підвищує ризик РЕ у 2,8 разу);
- гіперпластичні процеси в ендометрії, зокрема атипова гіперплазія ендометрія (підвищує ризик РЕ у 4—5 разів).

**Фонові і передракові захворювання ендометрія.** До фонових процесів РЕ належать залозисті гіперплазії та ендометріальні поліпи. Залозиста гіперплазія ендометрія (ЗГЕ) часто відзначається у хворих з ановуляторними матковими кровотечами. Клініцисти не вбачають суттєвих відмінностей між залозистою і залозисто-кістозною гіперплазією ендометрія, оскільки кістозне розширення залоз свідчить не про стадію гіперпластичного процесу, а швидше про атрофічні зміни ендометрія. Поліпи ендометрія розвиваються внаслідок проліферації залоз базального шару ендометрія. Неодмінна анатомічна властивість поліпа — наявність ніжки, утвореної із фіброзної і гладком'язової тканини.

Атипова гіперплазія ендометрія (АГЕ) є передраковим захворюванням тіла матки. Мікроскопічно АГЕ характеризується значним переважанням залозистих елементів над стромальними, чого не буває при ЗГЕ. Але при АГЕ цитогенна строма між атиповими залозами завжди збережена, що відрізняє її від високодиференційованої аденокарциноми ендометрія. Дискусійним залишається питання про правомірність діагнозу «*Ca in situ*» ендометрія, оскільки з точки зору біологічної поведінки тяжка АГЕ еквівалентна сучасним уявленням про преінвазивний рак і гістологічно її складно відрізнити від високодиференційованої аденокарциноми ендометрія. Прогресування АГЕ в інвазивний рак відзначається у 20—50 % спостережень (у середньому в 40 %) протягом від одного до 13 років, що визначає необхідність її виявлення і невідкладного лікування.

**Метастазування.** Типом метастазування РЕ переважно є лімфогенний, зазвичай у поєднанні з гематогенним або імплантацийним. Спочатку утворюються метастази в лімфатичних вузлах таза, потім уражуються поперекові, рідше — пахвинні лімфатичні вузли та віддалені органи. У разі високодиференційованих пухлин частота лімфогенних метастазів невисока — від 2,9 до 5 %. За наявності

пухлин низького диференціювання частота регіонарного метастазування підвищується до 43,8 %. Імовірність виникнення лімфогенних метастазів у разі розташування первинного вогнища у верхніх 2/3 або навіть у верхній третині тіла матки багато в чому визначається глибиною інвазії пухлини. У разі локалізації пухлини в межах слизової оболонки або поверхневої інвазії міометрія, що не перевищує 5 мм, метастази виявляють не більше ніж у 2,5 % хворих. У разі збільшення глибини інвазії до 1 см частота метастазів підвищується до 8,9 % і досягає 46,1 % при глибині інвазії понад 1 см. Найчастіше метастатичне ураження тазових лімфатичних вузлів відзначається в разі ураження пухлиною каналу шийки матки. Частота метастазів у піхву, частіше в передню стінку, коливається від 1 до 17 %. Механізм виникнення їх різний: для кукси піхви — імплантаційний, для середньої і нижньої третини піхви — лімфогенний і гематогенний. Частота виявлення віддалених метастазів у легені, печінку, мозок, кістки становить від 1,5 до 9 %. Терміни їх виникнення різні, але найчастіше вони з'являються в 1-й рік після лікування.

Клінічно виділяють три етапи розвитку РЕ.

*Перший етап* охоплює період від виникнення інвазивного раку до моменту його глибокого проростання в міометрій. Цей етап характеризується розвитком самої первинної пухлини, який відбувається в напрямку поступового зниження її диференціювання. Виявлення високодиференційованого залозистого раку є відображенням повільних темпів прогресування пухлини. І навпаки, зниження диференціювання пухлини свідчить про швидкі темпи її росту і набуття автономності.

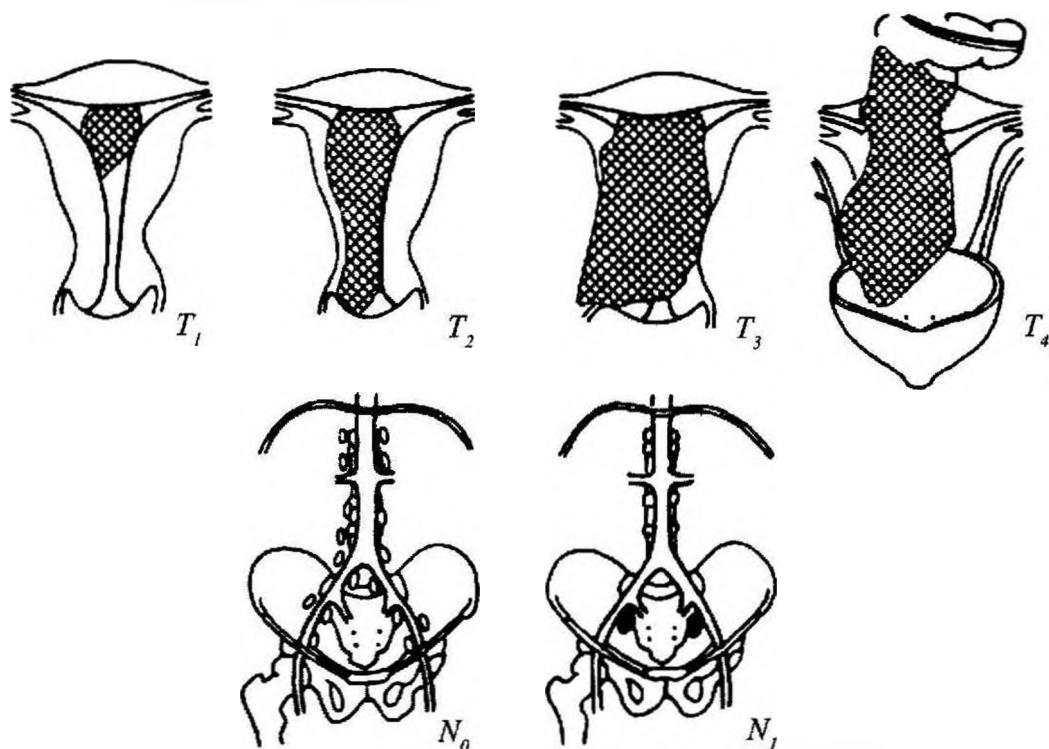
*Другий етап* характеризується місцево-регіонарним поширенням. Він починається з глибокого проростання пухлини в міометрій, після чого темпи росту можуть збільшитися. Це зумовлено руйнуванням м'язового і субсерозного лімфатичних сплетень, що призводить до значного підвищення частоти утворення метастазів у лімфатичних вузлах таза. Основними шляхами метастазування є клубові і парааортальні лімфатичні вузли. Ураження клубових лімфатичних вузлів спостерігається при раку, що локалізується в нижньому сегменті матки і в її каналі. При I стадії метастази виявляють у 10 %, при II стадії — у 35 % випадків.

*Третій етап* розвитку РЕ вимірюється проміжком часу від проростання пухлини за серозну оболонку матки і утворення регіонарних метастазів до широкої лімфогематогенної та імплантаційної дисемінації. У разі проростання серозної оболонки матки або ураження яєчників можливий оваріальний тип метастазування — метастази по пристінковій очеревині, у великий чепець.

**Морфогенез і гістогенез пухлини.** Міжнародна класифікація РЕ, яку використовують нині, виділяє дві групи ендометріальних карцином: ендометріюідні і неендометріюідні (рідкісні), що включають серозно-папілярний, світлоклітинний, муцинозний, плоскоклітинний, змішаний і недиференційований рак.

#### Морфологічна класифікація ендометріальних карцином (BOO3, 1994)

1. Ендометріюідні.
  - 1.1. Аденокарцинома.
    - 1.1.1. Секреторна.
    - 1.1.2. Циліарно-клітинна (війчасто-клітинна).
  - 1.2. Аденокарцинома зі сквамозною диференціацією.



Мал. 18. Анатомічна класифікація стадій раку ендометрія

1.2.1. Аденокарцинома зі сквамозною метаплазією (аденоакантома).

1.2.2. Аденосквамозна карцинома.

2. Серозно-папілярний рак.

3. Світлоклітинна аденокарцинома.

4. Мушинозна аденокарцинома.

5. Плоскоклітинна карцинома.

6. Змішана карцинома.

7. Недиференційована карцинома.

8. Рідкісні форми.

Анатомічну класифікацію стадій раку ендометрія показано на мал. 18.

#### Стадії раку ендометрія (1988)

| TNM Категорії  | FIGO Стадії | Опис                                               |
|----------------|-------------|----------------------------------------------------|
| T <sub>x</sub> | 0           | Недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини |
| T <sub>0</sub> |             | Первинна пухлина не визначається                   |
| T <sub>b</sub> |             | <i>Carcinoma in situ</i>                           |

| TNM Категорії   | FIGO Стадії | Опис                                                                                                                                                   |
|-----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1a</sub> | IA          | Пухлина в межах ендометрія                                                                                                                             |
| T <sub>1b</sub> | IB          | Пухлина уражує не більше половини товщини міометрія                                                                                                    |
| T <sub>1c</sub> | IC          | Пухлина уражує більше половини товщини міометрія                                                                                                       |
| T <sub>2a</sub> | IIA         | Пухлина поширюється на канал шийки матки в межах ендоцервікальних залоз                                                                                |
| T <sub>2b</sub> | IIB         | Пухлина поширюється на строму шийки матки                                                                                                              |
| T <sub>3a</sub> | IIIA        | Пухлина поширюється в серозний шар і/або в придатки (пряме поширення або метастази) і/або ракові клітини в асцитичній рідині або перитонеальних змивах |
| T <sub>3b</sub> | IIIB        | Пухлина поширюється на піхву (пряме поширення або метастаз)                                                                                            |
| T <sub>3c</sub> | IIIC        | Метастази в тазові і/або парааортальні лімфатичні вузли                                                                                                |
| T <sub>4</sub>  | IVA         | Пухлина проростає в слизовий шар сечового міхура і/або прямої кишки і/або виходить за межі малого таза                                                 |
| M <sub>1</sub>  | IVB         | Віддалені метастази, у тому числі в черевній порожнині, метастази у пахвові лімфатичні вузли                                                           |

**N — регіонарні лімфатичні вузли**

|                |                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| N <sub>x</sub> | Недостатньо даних для оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів |
| N <sub>0</sub> | Немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів       |
| N <sub>1</sub> | Є метастази в регіонарні лімфатичні вузли                             |

**M — віддалені метастази**

|                |                                                                |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| M <sub>x</sub> | Недостатньо даних для вивчення наявності віддалених метастазів |
| M <sub>0</sub> | Немає ознак віддалених метастазів                              |
| M <sub>1</sub> | Є віддалені метастази                                          |

### Класифікація раку ендометрія (тіла матки) за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

**Правила класифікації**

Класифікація застосовується для раку і злоякісних змішаних мезодермальних пухлин. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу і визначене гістопатологічне диференціювання та grade. Діагноз має ґрунтуватися на результатах дослідження матеріалу, отриманого під час часткового вишкрібання.

**Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами тіла матки є тазові (підчеревні, обтураційні), загальні, внутрішні та зовнішні клубові, розташовані поблизу матки, крижові, парааортальні.

| TNM                                  | Тіло матки                                                                                  | FIGO |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| T <sub>0</sub>                       | Рак <i>in situ</i>                                                                          | 0    |
| T <sub>1</sub>                       | Пухлина обмежена тілом матки                                                                | I    |
| T <sub>1a</sub>                      | Пухлина обмежена ендометрієм                                                                | IA   |
| T <sub>1b</sub>                      | Пухлина не більша ніж половина міометрія                                                    | IB   |
| T <sub>1c</sub>                      | Пухлина більша ніж половина міометрія                                                       | IC   |
| T <sub>2</sub>                       | Пухлина поширена на шийку матки                                                             | II   |
| T <sub>2a</sub>                      | Пухлина поширена тільки на ендоцервікальні залози                                           | IIA  |
| T <sub>2b</sub>                      | Пухлина уражає строму шийки                                                                 | IIB  |
| T <sub>3</sub> та/або N <sub>1</sub> | Місцева та/або регіонарна                                                                   | III  |
| T <sub>3a</sub>                      | Пухлина поширюється на серозну оболонку (яєчник); позитивне цитологічне дослідження асцитів | IIIA |
| T <sub>3b</sub>                      | Пухлина охоплює піхву                                                                       | IIIB |
| T <sub>4</sub>                       | Ураження слизової оболонки сечового міхура/товстої кишки                                    | IVA  |
| N <sub>1</sub>                       | Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах                                                  | IIIC |
| M <sub>1</sub>                       | Віддалені метастази                                                                         | IVB  |

#### Групування за стадіями

|             |                                                  |                |                |
|-------------|--------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Стадія 0    | T <sub>0</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA   | T <sub>1a</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB   | T <sub>1b</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IC   | T <sub>1c</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIA  | T <sub>2a</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIB  | T <sub>2b</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIA | T <sub>3a</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIB | T <sub>3b</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIC | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVA  | T <sub>4</sub>                                   | Будь-яка N     | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVB  | Будь-яка T                                       | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Клінічна картина.** У переважної більшості хворих (85–91 %) основний симптом захворювання — кров'яністі виділення з піхви. У репродуктивний і клімактеричний період — це міжменструальні ациклічні маткові кровотечі, у період постменопаузи — кров'яністі виділення. У разі стенозу каналу шийки матки можливе накопичення вмісту в порожнині матки з розвитком гематометрії або піометрії, що значно погіршує прогноз захворювання і може супроводжуватися лейкореєю і болем.

Больовий синдром при РЕ зумовлений стисненням замикального або сідничного нервів, лімфогенними метастазами або інфільтраціями.

**Діагностика.** Велике значення в діагностиці РЕ надається вивченню анамнезу: необхідно уточнити стан менструальної (час настання першої менструації, три-



валість репродуктивного періоду, наявність ациклічних маткових кровотеч, особливості перебігу клімаксу і час настання менопаузи) і генеративної функції. Особливе значення має виявлення обмінних порушень, гіпертонічної хвороби, ожиріння і цукрового діабету, онкологічних і передракових захворювань ендометрія.

Обстеження хворих на РЕ починається з традиційних методів (огляд у дзеркала, бімануальне, ректовагінальне обстеження), які дають можливість скласти уявлення про величину і консистенцію матки, а також поширення пухлини за межі органа. При цьому ректальне обстеження є обов'язковим, оскільки визначає через еластичну стінку прямої кишки стан параметрія і дугласового простору (прямокишково-маткової заглибини), що є принциповим моментом для визначення сталії пухлинного процесу і операбельності самої пухлини.

Серед інструментальних методів дослідження (у зв'язку з високою інформативністю і простотою) на першому етапі застосовується *цитологічне дослідження* аспірату з порожнини матки. Чутливість цитологічного методу виявлення РЕ становить 92,1 %, специфічність — 99 %. Наступним діагностичним дослідженням є *гістероскопія з прицільною біопсією* для уточнення локалізації і протяжності ураження, гістологічної верифікації процесу. За відсутності можливості виконати гістероскопію вдаються до *роздільного діагностичного вишкрібання* слизової оболонки матки і її каналу. Однак у разі використання цього доступного, але водночас «сліпого» методу приблизно в 10 % випадків морфологічний висновок може бути помилковим, у 3 % випадків біопсійний матеріал — неінформативним.

Важливе значення у діагностиці РЕ має *сонографія (УЗД)*. Інформативність сонографії у пацієнток постменопаузального віку значно вища (86 %), ніж у групі хворих перименопаузального віку (57,9 %). Основна частка помилкових висновків при атипичних кровотечах у період перименопаузи припадає на гіперпластичні процеси, атрофію ендометрія і аденоміоз. У разі виявлення РЕ сучасні ультразвукові апарати дають змогу визначити точну локалізацію пухлини в порожнині матки, а також оцінити глибину інвазії в міометрій. За допомогою кольорового доплерівського та/або енергетичного картування визначають якісні параметри кровотоку в судинах матки й ендометрія.

Для визначення глибини інвазії пухлини, її поширення в прилеглі тканини і метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів ефективнішим є поєднане застосування КТ і МРТ.

Визначення рівня неспецифічного онкомаркера СА 125 у сироватці крові дає змогу побічно судити про поширеність пухлини, а також на етапі диспансерного спостереження після проведеного лікування на ранніх етапах допомагає виявити рецидиви захворювання.

**Скринінг раку ендометрія** включає три аспекти:

- 1) соціально-культурний чи етнічний;
- 2) медичний;
- 3) економічний.

Методологічною базою скринінгу є УЗД. УЗД малого таза повинна проходити жінка будь-якого віку один раз на рік. Ефективність такого скринінгу достатньо висока, тому що дає можливість виявити пухлинне ураження на ранніх стадіях. Однак ультразвукові критерії скринінгу при патологічних процесах ендометрія мають низку обмежень і потребують дотримання таких принципів:

- у репродуктивний та перименопаузальний періоди дослідження слід виконувати в ранній (I) фазі менструального циклу;
- серединні маткові структури (М-ехо) «неураженого» ендометрія не повинні перевищувати 6 мм;
- у період постменопаузи основна ультразвукова ознака атрофії відповідає товщині серединних маткових структур менше ніж 4 мм.

Узагальнені літературні дані свідчать про те, що більшість науковців за пороговий діагностичний критерій гіперпластичних процесів ендометрія в постменопаузальний період обирають товщину М-ехо 4 або 5 мм.

Вважається за доцільне розглядати три варіанти дослідження з урахуванням товщини М-ехо:

- у разі товщини М-ехо до 4 мм можна обмежитися динамічним (не більше 1 разу на 2—3 роки) ультразвуковим дослідженням;
- у разі М-ехо до 12 мм необхідні гістероскопія, візуальне оцінювання характеру змін у порожнині матки з наступною прицільною біопсією аспіраційного ендометрія;
- у разі М-ехо понад 12 мм існує велика ймовірність злоякісного процесу, тому доцільна аспіраційна біопсія ендометрія.

Під час визначення характеру патологічного процесу в порожнині матки необхідно орієнтуватися тільки на адекватну прицільну біопсію з гістологічним висновком.

**Лікування.** Основними методами лікування РЕ залишаються хірургічний і комбінований, після застосування яких 5-річна виживаність становить 69—86 % на всіх стадіях захворювання.

**Хірургічний метод** традиційно є основним у лікуванні хворих на РЕ. Хірургічні втручання виконують у 90 % хворих як у ранніх, так і в пізніх стадіях захворювання. Передопераційне обстеження хворої має включати фізикальне (пальпацію живота, лімфатичних вузлів), гінекологічне обстеження, лабораторне та інструментальне дослідження.

У невеликої кількості хворих на РЕ під час обстеження виявляють поширення пухлинного процесу, що перешкоджає операції: масивне поширення пухлини на шийку матки, інфільтрати в параметрії, вrostання в сечовий міхур або пряму кишку, віддалені метастази. Ураховуючи те що РЕ зазвичай спостерігається у жінок літнього віку, необхідно провести всебічне обстеження, спрямоване на виявлення супутніх захворювань, і ретельну підготовку до хірургічного лікування.

Першим етапом лікування більшості хворих на РЕ I і II стадії пухлинного процесу є екстрафасціальна екстирпація матки з придатками. Видалення придатків матки обов'язкове, оскільки в них нерідко виявляються метастази. Окрім цього, у хворих на РЕ підвищений ризик синхронного і метакронного раку яєчників. У низці випадків, особливо у хворих з ожирінням, альтернативою традиційному трансабдомінальному доступу є вагінальна гістеректомія (можливе лапароскопічне асистування).

Останніми роками з'явилися праці, присвячені органозберігальному лікуванню хворих на РЕ. Рідкість РЕ серед жінок дітородного віку поки унеможливило надання загальних рекомендацій щодо впровадження в клінічну практику абляції ендометрія і гормонотерапії як самостійних методів лікування РЕ ранніх стадій.

Необхідно й надалі проводити клінічні дослідження, які дають змогу оцінити ефективність цих методик та віддалені наслідки лікування.

Що стосується збереження яєчників у жінок дітородного віку, які не планують мати дітей, то такий підхід вважається недоцільним, оскільки це робить неадекватним визначення морфологічної стадії захворювання і може призвести до серйозних помилок у плануванні лікування. Крім того, існує альтернатива збереженню яєчників у хворих на РЕ — замісна гормональна терапія.

РЕ довгий час необґрунтовано вважали протипоказанням до замісної гормональної терапії через те, що естрогени можуть стимулювати ріст мікрометастазів. Результати численних досліджень переконливо довели, що застосування естрогенів у хворих, вилікуваних від РЕ, не підвищує ризик прогресування пухлини. Замісна гормональна терапія не тільки бажана, а й необхідна, оскільки багато хворих потерпають від наслідків оваріоектомії: вазомоторних порушень, атрофічного вагініту, остеопорозу та ішемічної хвороби серця. Замісну гормональну терапію зазвичай починають через 3 роки після завершення лікування, тобто після періоду, протягом якого найчастіше виникає прогресування.

**Променеву терапію** як самостійний метод лікування при раку ендометрія використовують у таких клінічних ситуаціях:

- місцево-поширені форми раку: перехід пухлини на шийку матки, піхву, приматкову клітковину;
- локалізований рак ендометрія на тлі суб- і декомпенсованої соматичної патології, що є абсолютним протипоказанням до хірургічного лікування;
- рак ендометрія з факторами несприятливого прогнозу (низькодиференційовані пухлини з великою внутрішньоорганною протяжністю);
- резектабельні форми пухлини з морфологічно підтвердженою глибокою інвазією міометрія або з поширенням на придатки, що суттєво погіршує прогноз захворювання.

Вибір і обґрунтування оптимальної програми променевого лікування здійснюють на основі результатів комплексної топічної діагностики, що дає можливість оцінити клінічний та біологічний стан пухлини: локалізацію і протяжність усередині органа, топографоанатомічний стан з прилеглими нормальними структурами, клінічну форму росту і характеристику гістологічної будови, що в цілому визначає поведінку пухлини з точки зору закономірностей її метастазування. Реалізація променевого лікування хворих на РЕ пов'язана з певними труднощами. Це пояснюється відносно невисокою радіочутливістю аденокарциноми ендометрія, у зв'язку з чим доводиться використовувати верхні межі терапевтичних доз іонізуючого випромінювання для досягнення адекватного лікувального ефекту. Водночас близькість порожнистих органів малого таза (пряма кишка, сечовий міхур, тонка кишка), толерантність яких обмежена, унеможливає підведення потрібних доз під час дистанційного опромінення. Ця обставина свідчить про те, що реальний шлях підвищення ефективності променевого лікування РЕ — використання найбільш адекватних методів внутрішньопорожнинного опромінення як основного компонента поєднаної променевої терапії.

Нині одним із основних способів внутрішньопорожнинної гамма-терапії є автоматизоване послідовне введення ендостатів і джерел високої активності із застосуванням гамма-терапевтичних апаратів (АГАТ-В, АГАТ-ВУ, MultiSource, Селектрон, Мікроселектрон, Анет-В та ін.). При цьому використовуються радіоак-

тивні джерела —  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{252}\text{Cf}$ . Під час опромінення застосовують різні режими фракціонування: 4—5 фракцій по 10 Гр (1 раз на вмісяць), 6 фракцій по 8 Гр (1 раз 5 днів), 10 фракцій по 5 Гр (2 рази на тиждень).

Протипоказаннями до внутрішньопорожнинної гамма-терапії є поширення пухлини на прилеглі органи, запальні процеси в органах малого таза, вузлові міоми матки, пухлинні процеси в придатках матки, сильна маткова кровотеча, екстрагенітальні захворювання в стадії декомпенсації.

Комбіновану променеву терапію здійснюють шляхом чергування внутрішньопорожнинної гамма-терапії з дистанційним опроміненням зон параметрального і лімфогенного метастазування. Разові дози при традиційному режимі фракціонування — 2 Гр до досягнення СВД 40—46 Гр.

**Гормонотерапія.** Значна частина ендометріальних карцином експресують естрогенні і прогестеронові рецептори. Від їх рівня залежить модульований ефект прогестинів, антиестрогенів, інгібіторів ароматази. Так, прогестерон-позитивні пухлини в 50—70 % випадків реагують на прогестинотерапію. Водночас первинні пухлини ендометрія з високим ризиком рецидивування (низьке диференціювання, неендометріюїдні форми: серозно-папілярний або світлоклітинний рак тощо), рідко експресують функціональні прогестеронові рецептори. Для подолання первинної гормонорезистентності і підвищення чутливості карциноми ендометрія до гестагенів підключають тамоксифен. Ад'ювантна гормонотерапія у комплексному лікуванні поширеного РЕ покращує віддалені наслідки і не супроводжується тяжкими побічними ефектами. Стандартні схеми гормонотерапії: медроксипрогестерону капроат — 200—600 мг щодня всередину; медроксипрогестерону ацетат — 500—1000 мг всередину або внутрішньом'язово, щотижня; гестонорону капроат — 200 мг внутрішньом'язово щотижня; мегестрол 160—320 мг щодня; тамоксифен — 10—20 мг усередину щодня у поєднанні з гестагенами.

Ефективність *хіміотерапії* при РЕ невелика. Поліхіміотерапія у поєднанні з опроміненням застосовується в комплексному лікуванні поширених форм РЕ, низькодиференційованих карцином IIIA стадії, при рецидивах і метастазах. Найефективнішими є платиновмісні схеми з доксорубіцином, циклофосфамідом, паклітакселом, що дають змогу досягти ремісії у 36—76 % хворих.

**Комбіноване лікування** РЕ включає поєднане застосування хірургічного і променевого методів терапії, які здійснюються в різних варіантах:

- 1) хірургічне втручання + післяопераційне опромінення;
- 2) передопераційне опромінення + радикальна операція + післяопераційне опромінення.

Найбільше визнаним варіантом комбінованого лікування РЕ є метод із післяопераційним опроміненням. Післяопераційне опромінення спрямоване на закріплення ефекту, досягнутого операцією, і запобігання можливому розвитку місцевих рецидивів пухлини. Питання про післяопераційне опромінення розв'язується індивідуально з урахуванням результатів гістологічного дослідження операційного препарату. При високодиференційованій аденокарциномі, за відсутності глибокого проростання пухлини в міометрій та виключення метастазів у віддалених лімфатичних вузлах післяопераційне опромінення не показано. Його необхідно застосовувати у разі локалізації пухлини в нижніх відділах матки і ендометрію, а також при наявності метастазів у віддалених органах.

низькодиференційованої структури, глибокої інвазії пухлини в міометрій і за наявності метастазів у лімфатичних вузлах малого таза. Дистанційне опромінення проводять з таким розрахунком, щоб доза за курс лікування в зоні кукси піхви і параметрального відділу таза досягла близько 40 Гр.

Передопераційну променеву терапію в разі комбінованого лікування проводять рідко. Вона сприяє значному зниженню біологічної потенції пухлинних клітин до метастазування і ослабленню їх імплантаційної здатності, у зв'язку з чим зменшується небезпека їх місцевої та загальної дисемінації під час подальшого оперативного втручання. Її проводять у вигляді внутрішньопорожнинного опромінення по 10 Гр за 2 фракції до СВД 20 Гр з наступною операцією через 24—72 год.

#### **Стандартні схеми лікування РЕ:**

**IA стадія** (високо- і середньодиференційована аденокарцинома): пангістеректомія.

**IA стадія** (низькодиференційована аденокарцинома): хірургічне лікування + внутрішньопорожнинна променева терапія.

**IB стадія** (високо- і середньодиференційована аденокарцинома): хірургічне лікування + внутрішньопорожнинна променева терапія.

**IB стадія** (низькодиференційована аденокарцинома): хірургічне лікування + дистанційна або внутрішньопорожнинна променева терапія.

**IIA стадія** (високо- і середньодиференційована аденокарцинома): хірургічне лікування + дистанційна або внутрішньопорожнинна променева терапія.

**IC, IIB, IIIA стадії, I—II стадії** (з пухлинними емболами в лімфатичних щілинах): хірургічне лікування + дистанційна і внутрішньопорожнинна променева терапія.

**IIIA, B, C стадії:** хірургічне лікування з видаленням великого чепця і комплексна хіміо-гормоно-променева терапія.

Оцінювання наслідків лікування РЕ свідчить про високу ефективність комбінованої терапії в початкових стадіях, яка дає змогу досягти 5-річної виживаності у 85—95 % хворих з I стадією захворювання, у 65—70 % — з II стадією і лише у 29 % — з III стадією. Таким чином, комбінований метод лікування може бути ефективно використаний лише у 74—85 % хворих на РЕ з так званими операбельними пухлинами без соматичних протипоказань до хірургічного лікування.

**Фактори прогнозу виживаності.** Відомими на сьогодні факторами прогнозу виживаності є:

- стадія захворювання (виживаність при I стадії — 82 %, при II — 65 %, при III — 44 %, при IV — 15 %);
- вік (виживаність у віці до 50 років — 92 %, понад 50 років — 70—61 %);
- ступінь диференціювання (виживаність при високодиференційованих пухлинах — 92 %, середньодиференційованих — 86 %, низькодиференційованих — 64 %);
- глибина інвазії (виживаність у разі глибини інвазії до 0,5 см — 88,5 %, 0,5—1 см — 82 %, більше 1 см — 66 %);
- пухлинні емболи в лімфатичних щілинах (виживаність за наявності емболів — 73,3 %, без емболів — 91 %);
- поширення на перешийок або шийку матки (підвищує ризик дисемінації у 3 рази);

- метастази в яєчники;
- пухлинні клітини у змивах з черевної порожнини;
- метастази в регіонарні лімфатичні вузли (погіршують виживаність у 1,5—2 рази);
- розміри пухлини (виживаність при пухлинах менших ніж 2 см — 93—98 %, більших ніж 2 см — 80—84 %);
- вміст гормональних рецепторів (відсутність їх погіршує прогноз у 2—3 рази).

**Профілактика.** Профілактичні заходи щодо запобігання РЕ поки не отримали належного поширення. Вважається виправданим лікування безпліддя і синдрому полікістозних яєчників, зменшення надмірної маси тіла і ліквідування порушень вуглеводного обміну (зокрема за допомогою антидіабетичних бігуанідів, глітазонів і статинів), використання пероральних стероїдних контрацептивів, спостереження за жінками, які користуються замісною гормональною терапією у період менопаузи, спостереження за хворими на рак грудної залози, які тривалий час вживають тамоксифен.

Обговорюється доцільність застосування для профілактики РЕ інгібіторів ароматази, які не справляють стимулювального впливу на ендометрій, і неспецифічних протизапальних препаратів, частина з яких здатна пригнічувати активність ароматази.

Під час формування груп ризику окрім орієнтації на певні ендокринні стигмати необхідно також мати на увазі, що в разі однакової надмірної маси тіла ризик виникнення раку ендометрія нижчий у тих жінок, які ведуть активний спосіб життя. Таким чином, існує досить великий набір підходів до запобігання РЕ, що ґрунтуються на сучасних уявленнях про фактори ризику і патогенез захворювання, але на практиці, на жаль, реалізуються рідко і зазвичай безсистемно.

### 15.3. РАК ЯЄЧНИКА

Злоякісні пухлини яєчника через тяжкий клінічний перебіг і високий показник смертності — одна з важливих проблем практичної онкології. Рак яєчника (РЯ) займає 7-е місце в структурі загальної захворюваності на злоякісні новоутворення, 3-є місце — серед злоякісних пухлин жіночих статевих органів після раку тіла і шийки матки і становить 4—6 % усіх випадків раку в жінок. У структурі смертності РЯ — на 4-му місці, випереджаючи рак тіла і шийки матки. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку в світі реєструється близько 166 тис. нових випадків РЯ і приблизно 101 тис. жінок помирають від прогресування цього захворювання. За останні 10 років підвищення показника захворюваності становить 8,5 %, а смертності — 8,7 %, тобто показник смертності підвищується майже паралельно до показника захворюваності. Причиною високої смертності є те, що більшість (75—80 %) хворих звертаються по лікарську допомогу на запізнілих стадіях РЯ. Пізня діагностика РЯ зумовлена, з одного боку, відсутністю чи невираженістю суб'єктивних розладів і, як наслідок, пізнім зверненням по медичну допомогу, з іншого — обмеженістю клінічних методів дослідження і, через це, тривалим періодом обстеження. Це сприяє сприйняттю РЯ лікарями і хворими як фатального захворювання, можливістьвилікування від якого

реальна лише в разі випадкового виявлення його під час профілактичних оглядів чи обстежень, що їх проводили з іншого приводу.

Не зважаючи на впровадження сучасних діагностичних технологій (УЗД, КТ, МРТ, ПЕТ, визначення пухлинного маркера СА 125), 65—85 % хворих потрапляють на лікування із заданими стадіями захворювання.

Заданість захворювання і основну причину летальних випадків можна пояснити вкрай агресивною біологічною поведінкою пухлин яєчників і перш за все вираженою тенденцією до раннього метастазування.

РЯ належить до захворювань, високочутливих до хіміотерапії, успішно піддається комплексному лікуванню навіть на пізній стадії. Імовірність успіху при цьому залежить від часу початку лікування, оскільки ефективність хіміотерапії обернено пропорційна масі пухлини. Тому прискорення процесу діагностики РЯ на ранніх стадіях є дуже важливим завданням практичної онкогінекології.

**Захворюваність та епідеміологія.** Якщо питома вага РЯ в онкологічній захворюваності жінок в усіх країнах світу приблизно однакова, то частота захворюваності на 100 тис. жіночого населення значно різниться. У Європі, особливо в Північних країнах і Великій Британії, а також у Північній Америці стандартизовані показники захворюваності найвищі (10 і більше на 100 тис.). У Центральній і Південній Америці, Африці і Азії, включаючи індустріальні країни, такі як Японія, ці показники значно нижчі. За останні 20 років захворюваність на РЯ в більшості країн з високим ризиком (Скандинавія, Велика Британія, США, Канада) залишається стабільною і навіть дещо знижується. Водночас помічено підвищення показника захворюваності в країнах з низьким ризиком, таких як Японія, Індія, Сингапур, а також у деяких країнах Південної і Східної Європи (Португалія, Іспанія, Югославія, Польща). Це пов'язано з широким застосуванням пероральних контрацептивів. З іншого боку, зменшення в цивілізованих країнах кількості вагітностей і пологів, що призводить до «безперервної овуляції», ймовірно сприяють підвищенню ризику розвитку неоплазії в яєчнику, як і застосування препаратів, що стимулюють овуляцію в лікуванні безпліддя, і естрогенів — у терапії клімактеричних розладів. Окрім цього, не можна не враховувати фактор харчування. Збільшення кількості тваринних білків у раціоні харчування не виключає підвищення ризику розвитку захворювання на РЯ.

У 2008 р. показник летальності хворих на РЯ на 1-му році після встановлення діагнозу в США становив 25 %. Також у США відзначено збільшення 5-річної виживаності хворих зі злоякісними пухлинами яєчників до 52 %, що пояснюється не стільки покращанням діагностики, скільки ефективним застосуванням платинової хіміотерапії в лікуванні дисемінованих форм РЯ і герміногенних пухлин.

Останніми роками в Україні, як і в світі, відзначається підвищення показника захворюваності на РЯ. Проблема ранньої діагностики, а особливо відсутність дотепер запровадження в практику скринінгових програм із виявлення ранніх форм РЯ, недостатня оптимізація методик комбінованого і комплексного лікування при цій локалізації злоякісного процесу залишаються невирішеними питаннями сучасної онкогінекології. В Україні постійно підвищується показник захворюваності на РЯ у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією і значним постарінням населення.

У 2012 р. показник захворюваності на РЯ становив 17,1 на 100 тис. жіночого населення, а в 2004 р. — 15,8. Віковий діапазон хворих із пухлинами яєчника ко-

ливається в межах 40—60 років і більше. Пік захворюваності припадає на вік 60—64 роки і цей показник становить 44,8 на 100 тис.

За показником смертності РЯ незмінно посідає 1-е місце серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи — 9,9 на 100 тис. жіночого населення. Протягом 1-го року після встановлення діагнозу в Україні помирають майже 33 % жінок, а 5-річна виживаність становить 32,9 %.

**Етіологія.** Сучасні уявлення про патогенез і фактори ризику розвитку РЯ розширюють настороженість лікарів. Вважається, що РЯ може бути індукований різними факторами: генетичними, гормональними, метаболічними, аліментарними, соціальними й екологічними.

Дотепер немає єдиної думки про роль ендокринних порушень у розвитку РЯ. Дехто з дослідників вважають, що епітеліальні злоякісні пухлини мало підлягають впливу ендокринних систем організму. Щоб віднайти прямий зв'язок між розвитком РЯ і впливом стероїдних і гонадотропних гормонів, проведено численні експериментальні дослідження. Доведено, що фізіологічне вікове збільшення і/або порушення балансу між вмістом гонадотропних гормонів може відігравати певну роль у розвитку РЯ.

Згідно з гонадотропною теорією вікове виключення репродуктивної системи здійснюється внаслідок підвищення порога чутливості гіпоталамуса до циркулюючих статевих гормонів. Припинення менструальної функції відбувається тоді, коли для індукції овуляції стає недостатньо естрогенів. У разі тривалого підвищення рівня гонадотропних гормонів створюються сприятливі умови для розвитку передпухлинних і пухлинних змін. Положення гонадотропної теорії підтвержені клінічними спостереженнями. Перименопаузальний вік, пізня менопауза, тривалий дітородний період з низькою репродуктивною активністю (безпліддя, порідшання настання вагітностей, короткий період лактації), що характеризується великою кількістю ановуляторних менструальних циклів, під час яких порушується секреція гонадотропних і статевих гормонів, є факторами ризику РЯ. Згідно із цим РЯ розвивається внаслідок «безперервної овуляції». Кожний овуляторний менструальний цикл супроводжується пошкодженням епітеліального покриву яєчника під час овуляції. Травма епітеліальних клітин внаслідок розриву зрілого фолікула пов'язана з пошкодженням клітинного ядра, а отже, й генетичного апарату. Кумуляція порушень з роками може призводити до злоякісної трансформації клітин. Відповідно до цієї теорії малігнізація відбувається на тлі підвищення секреції гонадотропних гормонів у пери- чи постменопаузі. Під час вагітності і в разі тривалого застосування пероральних контрацептивів знижується секреція гонадотропних гормонів, овуляція не відбувається. Це забезпечує, з одного боку, гормональний, а з іншого — механічний захист клітин епітеліального покриву яєчника. РЯ в 2,5 разу частіше виникає у жінок, яким проводили індукцію овуляції при безплідді.

Поряд із гормональною теорією розглядається метаболічна теорія розвитку РЯ. Відзначено часте поєднання ожиріння, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу і злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Порушення вуглеводно-ліпідного обміну супроводжується зниженням рівня анаболічних реакцій, метаболічною імунодепресією, порушенням гуморального гомеостазу, що підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин. Простагландини, які утворюються з



ліпідів, беруть участь у метастазуванні. Результати епідеміологічних досліджень показали, що щоденне вживання 10 г насичених жирів підвищує ризик розвитку РЯ на 20 %, а овочева дієта знижує його на 37 %.

Роль генетичних і спадкових факторів у розвитку РЯ вивчена в численних експериментальних і клінічних дослідженнях. У 90—95 % випадків РЯ виникає у жінок з необтяженим онкологічним сімейним анамнезом, тобто злаякісну пухлину в сім'ї виявлено вперше (спорадичний РЯ). Сімейний онкологічний анамнез обтяжений тільки у 5—10 % хворих на РЯ. Якщо в сім'ї хтось із родичів першої лінії (мати, батько, брат, сестра) хворий на злаякісну пухлину будь-якої локалізації, ризик розвитку РЯ становить 5 %, якщо хворі 2 члени сім'ї, ризик підвищується до 7 %.

Роль гормональних і генетичних порушень у патогенезі РЯ також підтверджують епідеміологічні дослідження первинно-множинних новоутворень жіночої репродуктивної системи. Частота синхронного первинно-множинного РЯ і раку тіла матки становить 2—4,5 %, відносний ризик розвитку раку грудної залози у хворих на рак тіла матки становить 1,6, на РЯ — 1,8, на рак шийки матки — 0,8.

Розвиток спадкового РЯ пов'язують із вродженими мутаціями гена BRCA-1 і BRCA-2, які вперше виділені при раку грудної залози (BRCA — breast cancer). Вони належать до генів — супресорів пухлинного росту і локалізовані на довгому плечі 17-ї хромосоми. При пошкодженні, інактивації чи мутації цих генів порушується синтез білків, що їх вони кодують і які відповідають за репарацію розривів і міжниткових зшивок ДНК, а також за регуляцію активності факторів транскрипції. Мутації BRCA-1 і BRCA-2 визначають високий ризик розвитку раку грудної, передміхурової залози і РЯ. При цьому ризик розвитку раку грудної залози становить 90 %, РЯ — 50 %.

#### *Групи підвищеного ризику розвитку РЯ*

1. Жінки, в анамнезі яких:
  - пізній початок менструації;
  - гіпоменструальний синдром і ановуляція;
  - аменорея в репродуктивному віці;
  - безпліддя нез'ясованого генезу;
  - безпліддя ендокринного генезу;
  - ранній клімакс і менопауза;
  - жінки з короткотривалим статевим життям.
2. Жінки з порушенням статевої диференціації (дисгенезія гонад).
3. Жінки з обтяженою спадковістю, особливо по материнській лінії (рак грудної залози, яєчника, щитоподібної залози).
4. Жінки після операції з приводу доброякісних пухлин яєчників.
5. Жінки, які тривалий час лікувалися з приводу хронічного запалення придатків матки.
6. Жінки із сумнівним діагнозом «міома матки».
7. Жінки зі збільшеними яєчниками чи пухлиноподібними утвореннями в малому тазі.
8. Жінки, які працюють із професійними шкідливостями, особливо з азбестом.

9. Жінки, які вживають гонадотропні гормони для лікування безпліддя і хоріонічний гонадотропін — для стимуляції овуляції.

**Передракові захворювання і стани, доброякісні пухлини.** З усіх пухлин яєчників серозні доброякісні пухлини (серозна цистаденома, поверхнева папілома, аденофіброма) трапляються найчастіше — у 60—69 % випадків. Ці пухлини округлої чи овальної форми, однобічні, тонкостінні, одно- чи двокамерні, різної величини, тугоеластичної консистенції, заповнені світлою рідиною.

Муцинозні доброякісні пухлини яєчників (муциозна цистаденома, псевдо-муциозна ентероїдна кістома) за частотою займають 2-е місце — 15,7 % серед усіх пухлин яєчників, а відносно серозних пухлин — 23 %. Середній вік хворих — 51,4 року, але нерідко ці пухлини можуть виникати у жінок, яким ще немає 30 років. Характерною ознакою пухлин є двобічне ураження яєчників (до 30—50 %) і можливість перетворення на аденокарциному.

Ендометріюїдні пухлини розвиваються з включень, що локалізуються безпосередньо в яєчниках, чи з імплантів ендометрія в тканину яєчника. Доброякісні ендометріюїдні пухлини трапляються рідко. Вони частіше двобічні розміром до 10—12 см, з щільною товстою капсулою, вкриті спайками, нерідко багатокамерні, заповнені льогтеподібним вмістом. Виникають у жінок віком 30—50 років.

**Морфогенез і гістогенез пухлини, основні морфологічні класифікації.** Більшість новоутворень яєчників (80—90 %) виникає з епітеліального покриву. У структурі РЯ на частку серозних пухлин яєчників припадає 60—72 %, муцинозних і ендометріюїдних — по 8—10 %. Рідко трапляються світлоклітинний рак (2—4 %), перехідноклітинний рак і злоякісна пухлина Бренера (0,5—1,5 %), а також недиференційований РЯ (0,5—1 %).

#### Морфологічна класифікація пухлин яєчників (ВООЗ, 2003)

##### *Серозні пухлини*

*Доброякісні* — цистаденома, папілярна цистаденома, поверхнева папілома, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Межові* — папілярна кістозна пухлина, поверхнева папілярна пухлина, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Злоякісні* — аденокарцинома, поверхнева папілярна аденокарцинома, аденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма).

##### *Муцинозні пухлини*

*Доброякісні* — цистаденома, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Межові* — кишкового типу, ендоцервікального типу.

*Злоякісні* — аденокарцинома, аденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма), муциозна кістозна пухлина з інтрамуральними вузликами, муциозна кістозна пухлина з псевдоміксомною очеревини.

##### *Ендометріюїдні пухлини, у тому числі варіанти з плоскоклітинною диференціацією*

*Доброякісні* — цистаденома, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Межові* — кістозна пухлина, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Злоякісні* — аденокарцинома, аденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма), злоякісна мюллерівська змішана пухлина (карцино-саркома), аденосаркома, ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності, недиференційована саркома.

**Світлоклітинні пухлини**

*Доброякісні* — цистаденома, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Межові* — кістозна пухлина, аденофіброма, цистаденофіброма.

*Злоякісні* — аденокарцинома, аденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма).

**Перехідноклітинні пухлини**

*Доброякісні* — пухлина Бренера, метастатичний варіант.

*Межові* — пухлина Бренера, проліферуючий варіант.

*Злоякісні* — перехідноклітинний рак (небрерівська пухлина), злоякісна пухлина Бренера.

**Плоскоклітинні пухлини**

Епідермоїдна кіста.

Плоскоклітинний рак.

**Змішані епітеліальні пухлини (вказувати компоненти)**

Доброякісні.

Межові.

Злоякісні.

**Недиференційовані і некласифіковані пухлини**

Недиференційований рак.

Аденокарцинома

У класифікації ВООЗ кожний гістологічний тип пухлини яєчника представлений трьома варіантами: доброякісна, межова і злоякісна пухлина.

**Серозний РЯ.** Зовнішній вигляд серозного РЯ різноманітний. Пухлини можуть мати солідну чи кістозну структуру із сосочками на внутрішній і/або зовнішній поверхні капсули. Для цих пухлин характерний вигляд цвітної капусти. Мікроскопічна структура серозного РЯ поліморфна. Основний клітинний елемент — мезотеліоподібні клітини. У 75 % випадків є псамомні тільця як у самій пухлині, так і поза нею, наприклад, у матковій трубі чи великому чепці.

**Муцинозний РЯ.** Для муцинозного РЯ характерна наявність муцину в цитоплазмі пухлинних клітин. Первинний муцинозний РЯ характеризується експансивним ростом, ураженням одного яєчника, великими розмірами і гладенькою поверхнею.

**Ендометріюїдний РЯ** мікроскопічно подібний до ендометріюїдних пухлин тіла матки. Виникнення його пов'язують з ендометріозом і вважають, що останній є фоновим захворюванням для РЯ. Солідні ділянки можуть бути жовто-коричневого чи темно-червоного кольору, часто локалізуються поряд із кістами чи утворюють основну частину пухлини.

**Світлоклітинний РЯ.** Розвиток світлоклітинного РЯ також пов'язують з ендометріозом. Пухлина може бути солідною і багатокамерною. Прогноз при світлоклітинному РЯ гірший, ніж при серозному.

**Перехідноклітинний РЯ** — рідкісне захворювання (менше 6 %). Макроскопічно пухлини частіше двобічні, за зовнішніми характеристиками не відрізняються від інших епітеліальних пухлин яєчників. Пухлинні клітини подібні до клітин перехідноклітинного раку сечового міхура.

**Злоякісні пухлини Бренера** становлять 1—2 % пухлин яєчників, частіше однібічні (локалізуються в лівому яєчнику). Зазвичай уражується один яєчник. Макроскопічно пухлина в діаметрі більша ніж 15—20 см, містить солідно-кістозний і папілярний компоненти.

**Недиференційовані і некласифіковані пухлини.** У яєчниках трапляються пухлини, точний гістогенез яких встановити дуже складно. До них належать недифе-

ренційовані і неklasифіковані злоякісні пухлини. Виділено 3 типи цих пухлин. До I типу належать найбільш диференційовані новоутворення, близькі до мезотеліальних. Пухлини II типу — солідні пухлини із саркомоподібними ділянками із веретеноподібних клітин з домішкою гігантських багатоядерних клітин. До III типу належать формально зрілі пухлини.

**Метастазування.** Частота метастазування РЯ в різні органи коливається від 52 до 93 % і залежить від гістологічної структури пухлини. При епітеліальних пухлинах яєчника спостерігається надзвичайно швидка і масивна дисемінація по вісцеральній і парієтальній очеревині малого таза і черевній порожнині. На 2-му місці за частотою метастазування стоїть великий чепець (60—80 %) з розвитком асцити: у початковій стадії — серозного; у пізній стадії — геморагічного; на 3-му місці — лімфатичні вузли. У першу чергу і найчастіше уражуються регіонарні для яєчників парааортальні лімфатичні вузли на рівні поперекових хребців. При герміногенних пухлинах і стромі статевого тяжа поширеним шляхом метастазування є лімфогенний.

Результати численних досліджень показали, що заочеревинні лімфатичні вузли при РЯ I стадії уражуються у 25 % випадків, II — у 33 %, III — у 60 %, IV — у 75 % випадків. Поширення імплантаційним і гематогенним шляхами при РЯ відбувається набагато швидше, ніж лімфогенним. Прогноз захворювання насамперед залежить від наявності, розмірів і локалізації вогнищ імплантаційного і гематогенного метастазування, а не від наявності метастазів у лімфатичних вузлах.

Досить часто метастази виникають у глісоновій капсулі печінки і піддіафрагмальному просторі. Метастази в кістковий мозок трапляються у 30 % хворих із захворюванням I—III стадії. У цієї категорії хворих частіше (70 %) виникають рецидиви захворювання порівняно з хворими, у яких ураження кісткового мозку виявлено не було (40 %). Іноді розвивається метастатичний плеврит. Відносно рідко трапляються метастази в печінку, легені, інші органи, хоча можливе виникнення метастазів у легені через багато років після операції. Рецидив РЯ частіше локалізується в зоні малого таза.

**Класифікація.** Хірургічне стадіювання РЯ потребує виконання лапаротомії з ретельним оглядом черевної порожнини відповідно до рекомендацій FIGO. За підозри на РЯ необхідно виконати біопсію очеревини діафрагмової поверхні, латеральних каналів, таза, а також парааортальних і тазових лімфатичних вузлів; як доповнення до перитонеальних змивів повинен бути видалений великий чепець.

Хірургічне втручання виконує онкогінеколог із досвідом лікування РЯ.

Нині застосовують дві класифікації РЯ: FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, 1997) і TNM (1997).

### **Класифікація раку яєчника за системою TNM**

**(6-е видання, 2002 р.)**

#### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується до злоякісних поверхневих епітеліально-стромальних пухлин, включаючи пухлини з межевою або низькою злоякісністю. Неепітеліальні пухлини яєчника також можна класифікувати відповідно до цієї схеми. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу пухлини і визначено морфологічний тип.

| TNM                                   | Яєчники                                                                                                   | FIGO |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| T <sub>1</sub>                        | Пухлина обмежена яєчниками                                                                                | I    |
| T <sub>1a</sub>                       | Уражений один яєчник, капсула пухлиною не уражена                                                         | IA   |
| T <sub>1b</sub>                       | Уражені обидва яєчники, капсула пухлиною не уражена                                                       | IB   |
| T <sub>1c</sub>                       | Розрив капсули, пухлина на поверхні, злоякісні клітини в асцитичній рідині або змиві з черевної порожнини | IC   |
| T <sub>2</sub>                        | Поширення на таз                                                                                          | II   |
| T <sub>2a</sub>                       | Поширення на матку, труби(у)                                                                              | IIA  |
| T <sub>2b</sub>                       | Поширення на інші тканини таза                                                                            | IIB  |
| T <sub>2c</sub>                       | Пухлинні клітини в асцитичній рідині або змиві з черевної порожнини                                       | IIC  |
| T <sub>3</sub> та/або N <sub>1</sub>  | Внутрішньочеревні метастази за межами таза та/або метастази в регіонарних лімфатичних вузлах              | III  |
| T <sub>3a</sub>                       | Мікроскопічно визначаються внутрішньочеревні метастази                                                    | IIIA |
| T <sub>3b</sub>                       | Макроскопічно визначаються внутрішньочеревні метастази величиною до 2 см                                  | IIIB |
| T <sub>3c</sub> та/або N <sub>1</sub> | Внутрішньочеревні метастази більші ніж 2 см та/або метастази в регіонарних лімфатичних вузлах             | IIIC |
| M <sub>1</sub>                        | Віддалені метастази (за винятком метастазів очеревини)                                                    | IV   |

## Групування за стадіями

|             |                 |                |                |
|-------------|-----------------|----------------|----------------|
| Стадія IA   | T <sub>1a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB   | T <sub>1b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IC   | T <sub>1c</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIA  | T <sub>2a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIB  | T <sub>2b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIC  | T <sub>2c</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIA | T <sub>3a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIB | T <sub>3b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IIIC | T <sub>3c</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|             | Будь-яка T      | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV   | Будь-яка T      | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Клінічна картина.** На початкових етапах РЯ не має патогномонічних клінічних симптомів і в більшості випадків протягом декількох років перебіг захворювання безсимптомний.

Біль виникає, якщо кістозна пухлина набуває значних розмірів, і навіть за наявності дисемінації метастазів у черевній порожнині клінічна картина захворювання має прихований характер, який проявляється дискомфортом з боку травного тракту, збільшенням живота за рахунок асциту. Майже у 70 % хворих на РЯ

до моменту встановлення діагнозу захворювання вже в III чи IV стадії. Пухлини, що розвиваються із строми статевого тяжа, є гормонопродукувальними, і симптоми захворювання можуть бути проявами гіперпродукції естрогенів чи андрогенів.

У хворих на РЯ зазвичай неспецифічні скарги. Скарги пацієнток літнього віку часто маскуються іншими скаргами, характерними для інтеркурентних захворювань. У зв'язку із цим у разі звернення жінки, особливо літнього віку, до лікаря загального профілю з приводу гастроентерологічної, кардіологічної, нефрологічної та іншої патології в першу чергу слід пам'ятати про РЯ.

До досить ранніх, але відносно рідкісних симптомів РЯ належить розлад сечовипускання або порушення акту дефекації. Механізм цих симптомів досить простий — тиснення пухлини, розташованої спереду чи позаду від матки, на відповідні структури. Першим симптомом може бути також стрімке збільшення живота. У цьому випадку хворі відзначають утруднене дихання, швидке насичення їжею під час їди.

До симптомів, характерних для запавненого пухлинного процесу, належать погіршення загального стану, швидка втомлюваність, схуднення, задишка. Больовий синдром виражений більш яскраво, частіше відзначається здуття кишок. Це пов'язано з великим об'ємом пухлини, виникненням метастазів у чепці і по висцеральній очеревині, які утруднюють відходження калу, газів, накопиченням асцитичної рідини, виникненням гідротораксу. Прогресування пухлини іноді спричинює підвищення температури тіла, пов'язане з частковим розпадом пухлинних вузлів, дегенеративними змінами. Дослідження периферичної крові дає змогу виявити лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. Ці ознаки також зумовлені вогнищами некрозу і запалення в пухлині. Асцит і гідроторакс зазвичай є сигналом великої дисемінації злоякісного процесу.

**Діагностика.** До найбільш ранніх симптомів РЯ належать больові відчуття досить широкого діапазону інтенсивності: від легкого болю, який пояснюється хворими як потягування вниз живота, до вираженого, який потребує вживання анальгетиків. Іноді хворі відзначають тяжкість вниз живота. Часом біль у черевній порожнині не має чіткої локалізації або не характерний для цього захворювання; може вщухати на більш-менш тривалі проміжки часу.

Анамнез за підозри на пухлину яєчника: наявність скарг і точна характеристика їх, зміна загального стану (легка слабкість, відсутність апетиту, швидка втомлюваність, зниження працездатності), менструальна функція, початок статевого життя, регулярність його і вживання контрацептивів, літородна функція (кількість вагітностей і пологів, перебіг їх, кількість абортів, при безплідді — з'ясувати причину), перенесені гінекологічні захворювання і лікування, яке застосовувалося, спадковість.

Після ретельно зібраного анамнезу переходять до гінекологічного обстеження за допомогою дзеркал із подальшим бімануальним вагінально-ректально-черевностінковим обстеженням. Клінічне ректовагінальне обстеження малого таза дає змогу ідентифікувати новоутворення малого таза.

УЗД малого таза стало рутинним методом в обстеженні жінок з підозрою на пухлини яєчника. У разі невеликих новоутворень у малому тазі найбільшу інформативність має трансвагінальна ехографія, у разі утворень понад 6—7 см збільшується роль трансабдомінальної ехографії. Збільшення розмірів яєчників у жі-

нок репродуктивного віку може бути спричинене пухлиноподібними утвореннями: фолікулярними і лютеїновими кістами.

МРТ є найдосконалішим методом променевої діагностики для оцінювання ступеня поширеності злоякісного процесу. Зображення можливе в різних проекціях, що важливо для виявлення проростання пухлини в прилеглі органи — пряму кишку, сечовий міхур.

Велике значення в діагностиці злоякісних пухлин яєчників мають пухлинні маркери — специфічні біологічні речовини, які продукуються пухлиною. Для РЯ найбільш вивчений пухлинно-асоційований антиген СА 125 — глікопротеїновий антиген, який виробляють клітини серозних злоякісних пухлин яєчників, його визначають за допомогою моноклональних антитіл. СА 125 не є строго специфічним тільки для РЯ, він може бути підвищений при інших локалізаціях пухлин серозно-папілярної будови, а також при цирозі печінки, гострому панкреатиті, ендометріозі, міомі матки, вагітності; у молодих жінок його концентрація за період менструального циклу може коливатися. Але вміст СА 125 понад 35 МО/мл визначається майже у 80 % хворих на РЯ, у 90 % — із поширеним РЯ і у 50 % — з ранніми стадіями. Це значно частіше, ніж при непухлинних патологічних станах (у 5—10 %) чи у здорових жінок (до 1 %). Тому СА 125 є стандартом в обстеженні для виявлення пухлинних мас у малому тазі, за даними клініко-ехографічних досліджень підозрілих щодо раку. Найбільше значення СА 125 має в динаміці проведення лікування РЯ і в подальшому моніторингу за хворими для виявлення рецидивів захворювання.

Перспективним вважається визначення нового пухлинного маркера епітеліального раку яєчника HE4 (білок 4 епідермісу людини), який належить до родини інгібіторів протеїназ. Його чутливість при РЯ становить 67 %, специфічність — 96 %. Одночасне визначення двох маркерів (СА 125 + HE4) підвищує діагностичну значущість дослідження, дає змогу виявити РЯ на ранніх стадіях, коли ймовірність успішного лікування вища. У багатьох випадках підвищення рівня пухлинних маркерів відбувається за кілька місяців до появи перших симптомів РЯ.

На завершення обстеження пацієнток із підозрою на наявність злоякісної пухлини яєчників показане рентгенологічне дослідження грудної порожнини чи КТ для виключення метастатичного плевриту. Рентгенологічне чи ендоскопічне обстеження травного тракту рекомендоване за наявності відповідної симптоматики для виключення раку шлунка з вторинним ураженням яєчників чи проростання рєктосигмоподібного відділу кишки пухлиною яєчника.

Усі перераховані методи діагностики можуть більшою чи меншою мірою свідчити про доброякісність чи злоякісність процесу. Остаточний діагноз може бути встановлений тільки після морфологічного дослідження. За наявності асцитів проводять цитологічне дослідження мазків з осаду центрифугованої асцитичної рідини, яку отримують шляхом лапароцентезу чи пункції заднього склепіння піхви. Виявлення клітин аденокарциноми вказує на злоякісний процес, але відсутність їх не виключає РЯ.

**Методи скринінгу.** Ефективної скринінгової програми РЯ не існує. Рання діагностика РЯ залишається головною невирішеною проблемою в онкогінекології. На жаль, скринінгові програми, які були запропоновані для виявлення РЯ, не відповідають більшості вимог, що сформульовані експертами ВООЗ, до скринінгу в онкології. По-перше, досі не розв'язані питання патогенезу захворювання, а

саме залишається незрозумілим прогресування доброякісної кісти яєчника в межову, а її — в інвазивну карциному. По-друге, запропоновані діагностичні тести не є специфічними для виявлення РЯ, особливо на ранніх стадіях, через великий відсоток псевдопозитивних результатів. По-третє, не визначено лікувальну тактику при різному ступені поширення пухлинного процесу, а результати лікування РЯ залишаються незадовільними.

Головною з трьох причин, чому не може бути рекомендований скринінг для РЯ, залишається недостатня чутливість і специфічність трьох основних діагностичних методів: пальпації, трансвагінального УЗД малого таза і визначення концентрації СА 125 у крові. Скринінг із використанням цих методів унеможливорює встановити остаточний діагноз, але дає змогу виявити пацієнток із потенційно високим ризиком щодо РЯ. Якщо під час скринінгу виникає підозра, то для встановлення остаточного діагнозу необхідна лапароскопія чи лапаротомія.

Було проведено дослідження щодо оцінки значення скринінгу в плані раннього виявлення РЯ у жінок з підвищеним ризиком його розвитку. Скринінг являє собою дослідження рівнів онкомаркера СА 125 у крові із наступним ультразвуковим скануванням черевної порожнини. Якщо рівні СА 125 і результати сканування виходять за межі норми, можна говорити про підвищений ризик розвитку РЯ. Позитивний ефект скринінгу на ці захворювання поки не визначений, тому його здійснювати не рекомендують.

**Лікування.** Основним методом лікування РЯ є комбінований, який поєднує хірургічне втручання і хіміотерапію. Іноді до них долучають променеву терапію.

Оперативному лікуванню надають першочергового значення як самостійному методу і як важливому етапу в комплексі лікувальних заходів. Лапаротомія дає змогу провести ретельну ревізію органів черевної порожнини і заочеревинного простору, що сприяє морфологічній верифікації діагнозу і уточненню стадії диференціації пухлини, і, що найголовніше, видалити повністю чи частково пухлинні тканини.

При злоякісних пухлинах яєчників операцією вибору вважається екстирпація матки з придатками, оментектомія. За необхідності обсяг операції може бути розширений до апендектомії, спленектомії, резекції уражених відділів кишки, а також заочеревинної лімфаденектомії.

У виняткових випадках, коли у молодій жінки виявлено високодиференційований РЯ ІА стадії, а вона бажає зберегти дітородну функцію, можлива органозберігальна операція: однобічна аднексектомія, клиноподібна резекція чи біопсія макроскопічно незміненого контрлатерального яєчника, видалення великого чепця, численна біопсія парієтальної очеревини і заочеревинних лімфатичних вузлів, отримання змивів чи випоту з черевної порожнини для цитологічного дослідження.

При поширених пухлинах виконують циторедуктивні операції, суть яких полягає у максимальному видаленні пухлинних мас. Результати численних клінічних досліджень засвідчили, що подібна тактика виправдана. Це пов'язано з тим, що ефективність хіміотерапії значно залежить від розмірів пухлини: що вона менша, то ефективніша хіміотерапія. Таким чином, прогноз РЯ залежить не тільки від стадії і гістологічної структури пухлини, а й від розмірів залишкових пухлин після хірургічного втручання. Так, 5-річна загальна виживаність хворих на РЯ ІІІ стадії після умовно радикальних операцій становить 60 %. Якщо розміри залишкових пухлин не перевищують 2 см (оптимальні циторедуктивні операції), 5-річ-



на загальна виживаність становить 35 %, якщо розміри перевищують 2 см (не-оптимальні циторедуктивні операції) — усього 10 %.

Зважаючи на це рекомендуються стандартні положення для оперативних втручань:

1. Первинна циторедуктивна операція: видалення якомога більшого об'єму пухлини і метастазів перед початком наступної терапії. Первинна циторедуктивна операція є стандартом допомоги при поширеному РЯ, особливо при III стадії захворювання. Метою циторедуктивної операції має бути повне чи якомога більше видалення пухлини.

2. Проміжна циторедуктивна операція виконується у хворих після короткого курсу індукційної хіміотерапії (звичайно 2—3 курси). Виконання операції на цьому етапі показане тим пацієнткам, у яких перша операція була діагностичною або не дала ефекту.

3. Операція «Second look» — діагностична лапаротомія, яку виконують для оцінювання залишкової пухлини у хворих з відсутністю клінічних проявів захворювання після проведення курсів хіміотерапії. Цю тактику нині широко не використовують, оскільки вона не збільшує виживаності.

4. Вторинна циторедуктивна операція: більшість вторинних циторедуктивних операцій виконуються при локалізованих рецидивах, які виникають після комбінованого лікування. Вторинні циторедуктивні операції показані при пухлинах, які рецидивують через рік і пізніше після завершення первинного лікування і були чутливими до проведеної раніше хіміотерапії.

5. Паліативні операції в основному виконують для полегшення стану хворої, наприклад, при кишковій непрохідності на тлі спайкового процесу чи прогресування захворювання.

Важливою складовою комбінованого лікування РЯ є хіміотерапія. Схему і дози препаратів добирають залежно від стадії хвороби, віку хворої і наявності супутніх захворювань. Зазвичай хіміотерапію проводять після радикальних чи циторедуктивних операцій. У разі вираженої інтоксикації, значного поширення пухлини і наявності віддалених метастазів, коли ризик інтра- і післяопераційних ускладнень надзвичайно високий, комбіноване лікування починають з хіміотерапії (неoad'ювантна чи індукційна).

У частини хворих пухлина виявляється малочутливою або нечутливою до призначених препаратів. У такому разі необхідна зміна схеми хіміотерапії, лікування продовжують з використанням інших протипухлинних засобів. Ефективність схеми оцінюють після двох-трьох курсів. За наявності ефекту лікування продовжують, за відсутності — схему змінюють. Таким чином, у клінічній онкології з'явилось поняття «лінії хіміотерапії».

Хіміотерапію 1-ї лінії завершують у двох випадках: у разі досягнення повного ефекту, коли комбіноване лікування припиняється, чи у випадку неефективності, коли схему лікування необхідно змінити. У разі прогресування РЯ застосовують хіміотерапію 2—3-ї лінії. Застосування попередньої схеми лікування виправдане тільки в тому разі, коли при її використанні отримано повний ефект і прогресування настало не раніше ніж через 12 міс. після завершення лікування. Частота ефектів при такому підході становить 25—50 %.

Сучасна хіміотерапія РЯ передбачає призначення комбінації цитостатиків: похідних платини, циклофосфаміду, таксанів, антрациклінів, гемцитабіну, етопозиду, то-

потекану, альтретаміну тощо. Шляхи введення хіміопрепаратів при РЯ — внутрішньовенний, внутрішньоочеревинний, ендолімфатичний, внутрішньоартеріальний.

При РЯ застосовують також променеву терапію у разі резистентності пухлини до хіміотерапії або якщо можливості хірургічного лікування обмежені. Променеву терапію застосовують як у первинних хворих, так і в разі прогресування захворювання. Променеву терапію проводять, якщо залишкова пухлина після циторедуктивної операції більша ніж 2 см чи якщо проведені численні курси хіміотерапії, але досягнуто лише часткової регресії чи стабілізації пухлини, а продовження хіміотерапії неможливе через резистентність пухлини або через її ускладнення. При цьому до початку променевої терапії обговорюють питання про можливості повторної циторедуктивної операції. Видалення пухлинних мас створює більш сприятливі умови для реалізації іонізуючого випромінювання.

Однак призначати променеву терапію можна не завжди. Важливою умовою для опромінення черевної порожнини і малого таза є відсутність асцитів, пухлинної інфільтрації кишківника, великих метастазів у печінці, заочеревинних лімфатичних вузлах і селезінці. В іншому разі опромінення може не тільки виявитися неэффективним, але ще більше погіршити і без того тяжкий стан хворого. Загальна ефективність променевої терапії при РЯ становить 27 %.

**Результати лікування РЯ залежно від стадії.** За зведеними даними, 5-річна виживаність при високодиференційованому мезонефрорідному РЯ I стадії становить 69 %, при серозному — 85 %, при муцинозному — 83 %, при ендометріюїдному — 78 %, а при недиференційованій формі — 55 %. П'ятирічна виживаність хворих на РЯ ранніх стадій, але з прогностично несприятливими факторами знижується до 40 %, при II стадії коливається від 15 до 20 %, при III стадії досягає 35 % після оптимальної циторедуктивної операції (об'єм залишкової пухлини не перевищує 1–2 см в діаметрі), а при IV стадії знижується до 5 % і нижче.

**Профілактика РЯ** не існує у зв'язку з відсутністю повноцінного розуміння етіології і патогенезу цієї патології. На жаль, єдине, що можуть запропонувати онкологи на сьогодні, — це регулярне спостереження у гінеколога для раннього виявлення утворень у яєчниках, профілактика і лікування запальних захворювань, які призводять до безпліддя. Останнє підвищує ризик розвитку захворювання, тоді як більшість вагітностей і пологів справляють значну захисну дію.

## 15.4. ТРОФОБЛАСТИЧНІ ХВОРОБИ ВАГІТНОСТІ

Трофобластична хвороба вагітності (ТХВ) — патологічні зміни трофобласта, пов'язані між собою. До них належать простий пухирний занесок, інвазивний пухирний занесок, хоріонкарцинома, пухлина плацентарного ложа і епітеліюїдна трофобластична пухлина. Пухирний занесок — стан, що супроводжується проліферацією трофобласта в порожнині матки (зовнішній шар клітин ембріона, який бере участь в імплантації зародка в стінку матки і утворенні плаценти). Пухирний занесок буває повним і неповним (частковим). Частота в популяції становить 1:1200–1:1500 вагітностей. У країнах Далекого Сходу — 1:120 вагітностей. Виникає переважно у жінок віком до 30–31 року. Захворювання трофобласта трапляється порівняно рідко, проте останніми роками в Україні кількість їх збільшилася в 1,5 рази і більше, що потребує ретельного вивчення патогенезу і методів лікування.

**Етіологія.** Вважається, що пухлинне перетворення трофобласта може відбуватися під впливом інфекції на тлі недостатньої продукції естрогенів яєчників унаслідок генетичної патології.

Повний пухирний занесок виникає при однобатьківській дисомії, коли з невідомих причин відбувається втрата материнських генів і дублювання батьківського гаплоїдного геному (зигота має каріотип 46XX). Інколи (5 %) повний пухирний занесок спричинений заплідненням порожньої (без'ядерної) яйцеклітини двома сперматозоїдами, що призводить до каріотипу 46XY або 46XX. Ембріон гине в ранні терміни розвитку до встановлення плацентарного кровообігу.

Неповний пухирний занесок спричинений триплоїдією внаслідок запліднення яйцеклітини двома сперматозоїдами (диспермія) із затримкою гаплоїдного набору материнських хромосом. Клітини наділені одним гаплоїдним набором материнських хромосом і диплоїдним набором батьківських хромосом — каріотип може бути 69XXY, 69XXX або 69XYU. Плід гине на 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку.

**Патоморфологія.** Повний пухирний занесок — виражений набряк і збільшення ворсин із прозорим вмістом, зникнення кровоносних судин ворсин, проліферація трофобластичної вистилки ворсин, значно рідше — дегенерація, відсутність плода, пупкового канатика, амніона, нормальний каріотип (звичайно XX, рідше XY).

Неповний пухирний занесок — виражений набряк ворсин з атрофією клітин трофобласта, наявність нормальних ворсин, наявність плода, пупкового канатика і амніотичної оболонки, патологічний каріотип (зазвичай триплоїдія або трисомія).

**Клінічна картина.** Вік хворих із трофобластичними пухлинами становить у середньому 31,3 року, з пухирним занеском — 28,6 року, із хоріонепітеліомою — 32,1 року. При пухирному занеску порушується співвідношення між терміном вагітності, виходячи з останньої менструації, і величиною матки. Цей факт інколи інтерпретують як багатоводдя, гостре багатоводдя або часткове відшарування плідного яйця з крововиливом у порожнину матки. У 12—18 % хворих із міхурним занеском розміри матки відповідають терміну вагітності або менші, ніж при визначеному терміні (при неповному викидні або викидні, що не настав). В останніх випадках матка у кілька разів більша за орієнтовний термін вагітності, найчастіше круглої форми, не болюча. Нерідко (27—46 %) поряд з маткою пальпуються пухлини яєчників (лютеїнові кісти) різних розмірів. Іноді розміри кіст більші, ніж розміри матки. У 95—98 % хворих настає переривання вагітності, під час якого з матки одночасно з'являються кров'яністі виділення і міхурцеподібна маса. На основі цих симптомів встановлюють діагноз. Лише 4—5 % хворих направляють у стаціонар з діагнозом пухирцевого занеску до появи симптомів викидня або внутрішньочеревної кровотечі, яка виникає при деструкуючому пухирцевому занеску. Мимовільне переривання вагітності з евакуацією із матки пухирцевого занеску супроводжується переймоподібним болем, кров'янистими виділеннями, які деколи набувають характеру профузної кровотечі і потребують невідкладної допомоги. У хворих із кістами яєчників екскреція естрогенів у 10—15 разів перевищує цей показник у жінок без кіст. Наявність кіст яєчників значно полегшує діагностику, бо в нормі під час вагітності їх не виявляють. У багатьох хворих із пухирцевим занеском спостерігаються симптоми раннього (а іноді й пізнього) гестозу вагітності, виділення молозива з грудних залоз.

Як стверджують різні автори, хоріонкарцинома становить від 1,36 до 4 % пухлин жіночих статевих органів і розвивається через певний період після завершення останньої вагітності пухирцевим занеском, абортom чи пологами. За даними Національного інституту раку, хоріонкарцинома з'являлася після пухирцевого занеску в 10 % хворих, після викиднів — у 45,5 % (причому у 50 % хворих спостерігався мимовільний викидень або викидень, що не настав), після пологів — у 13 %, після позаматкової вагітності (трубної) — у 1,5 % хворих. Латентний період (від останньої вагітності до моменту виявлення хоріонкарциноми) дуже різний: від 3 тиж. до 19–20 років. Хоріонкарцинома частіше виникає у середньому через 5–8 міс. після пухирцевого занеску, через 11,3 міс. — після викидня, через 34,5 міс. — після пологів. Хоріонкарцинома виникає переважно після кількох вагітностей (78 %), а у 22 % випадків — після першої (табл. 12).

**Таблиця 12. Прогностичні фактори гестапійної трофобластичної хвороби\***

| Фактори ризику                             | Оцінка, бали       |                  |                        |                       |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|-----------------------|
|                                            | 0                  | 1                | 2                      | 3                     |
| Вік, роки                                  | < 39               | > 39             |                        |                       |
| Попередня вагітність                       | Пухирцевий занесок | Аборт            | Доношена               |                       |
| Інтервал між вагітністю і лікуванням, міс. | < 4                | 4–6              | 7–12                   | > 12                  |
| Рівень $\beta$ -ХГ, МО/л                   | < 103              | 103–104          | 104–105                | > 105                 |
| Група крові                                | -                  | 0 або А          | В або АВ               |                       |
| Кількість метастазів                       |                    | 1–3              | 4–6                    | > 8                   |
| Локалізація метастазів                     |                    | Селезінка, нирки | Шлунок, кишки, печінка | Мозок                 |
| Найбільша пухлина, включаючи маткову, см   | < 3                | 3–5              | > 5                    |                       |
| Попередня хіміотерапія                     | Відсутня           | -                | Один препарат          | Менше ніж 2 препарати |

\*Загальна оцінка ризику для пацієнтки — це сумарна оцінка всіх прогностичних факторів: < 4 бали — низький ризик, 5–7 балів — помірний ризик, > 8 балів — високий ризик.

**Діагностика** ґрунтується на результатах як клінічного, ультразвукового, рентгенологічного, гістологічного методів дослідження, так і на визначенні ХГ. Під час клінічного обстеження необхідно ретельно збирати анамнез життя і захворювання. Під час огляду за допомогою дзеркал — звертати увагу на колір слизової оболонки піхви і шийки матки, наявність утворень, що можуть бути метастазом. Під час бімануального дослідження — на консистенцію, контури матки та її розміри. Результатів анамнезу і гінекологічного огляду достатньо для того, щоб запідозрити пухирний занесок. УЗД безпомилково встановлює межі матки, товщину і стан міометрія, характер його вмісту, величину міхурців, розміри яєчників, а за наявності лютеїнових кіст — стан їхніх стінок, а також може виявити їх розрив.

**Алгоритм обстеження при пухирному занеску**

- фізикальне обстеження;
  - гінекологічний ректовагінальний огляд;
  - кольпоскопія;
  - роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу (при пухирному занеску — евакуація вмісту порожнини матки шляхом вакуум-аспірації з наступним вишкрібанням стінок матки);
  - УЗД органів черевної порожнини, органів малого таза з кольоровим енергетичним доплерівським картуванням;
  - рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (у хворих із пухирним занеском після евакуації пухлини);
  - КТ (за наявності проблеми визначення поширення процесу за результатами УЗД і інших методів);
  - консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога, інших фахівців за показаннями.
- Обов'язково здійснити лабораторні дослідження:
- загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів;
  - біохімічний аналіз крові, який включає визначення рівня загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, глюкози крові;
  - загальний аналіз сечі;
  - ЕКГ;
  - серологічні дослідження крові (на RW та ВІЛ, резус-фактор, групу крові, HBsAg);
  - визначення рівня хоріонічного гонадотропіну.

**Загальні принципи лікування**

*Трофобластична хвороба вагітності (ТХВ) I, II, III стадії з низьким ризиком розвитку резистентності*

*Хірургічне втручання* — вишкрібання стінок матки у разі кровотечі, яку не вдається спинити консервативним шляхом, або за наявності залишкової пухлинної тканини в порожнині матки (за даними УЗД).

*Хіміотерапія (системна):*

- метотрексат 50 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно щотижня;
- у разі порушення функції нирок або печінки дактиноміцин 0,3 мг/м<sup>2</sup> (не більше ніж 0,5 мг) внутрішньовенно з 1-го по 5-й день; інтервал між курсами — 2 тиж.

*Трофобластична хвороба вагітності з високим ризиком розвитку резистентності*

*Хірургічне втручання:*

- вишкрібання стінок матки у разі кровотечі, яку не вдається спинити консервативним шляхом;
- пангістеректомія у разі профузної кровотечі або в жінок віком понад 40 років, які не бажають зберегти репродуктивну функцію;
- резекція хіміорезистентних пухлинних вогнищ.

### *Хіміотерапія*

#### *Системна поліхіміотерапія*

**Хірургічні втручання, що їх використовують у лікуванні трофобластичних пухлин**

1. Евакуація пухирного занеску.
2. Операції за ургентними показаннями:
  - гінекологічні;
  - негінекологічні.
3. Планові хірургічні втручання:
  - органозберігальні операції на матці;
  - гістеректомія;
  - видалення хіміорезистентних метастазів.
4. Малоінвазивні методи (ендоскопічні операції, катетеризація і емболізація маткових артерій, пункція кіст яєчників, місцеве введення хіміопрепаратів у пухлинний вузол у міометрії).

#### **Контроль результатів лікування і стану хворого:**

- перед початком лікування і один раз на тиждень (за показаннями — скільки потрібно) у процесі лікування виконують аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний, аналіз крові біохімічний (азот сечовини, креатинін, загальний білок, тимолова проба, електроліт  $\text{Ca}^{+}$ , глюкоза, АЛТ, АСТ), коагулограму, ЕКГ-дослідження;

- рівень  $\beta$ -ХГ у сироватці крові — один раз на тиждень протягом лікування.

**Диспансеризація.** Головний критерій ремісії — нормальний рівень ХГ у сироватці крові. Динамічне спостереження в такому режимі:

- перші 3 міс. — кожні 2 тиж.;
- з 3-го по 6-й місяць — щомісяця;
- з 6-го по 12-й місяць — кожні 2 міс.;
- ТХВ I стадії з низьким ризиком розвитку резистентності захворювання — 3 міс. протягом 1-го року, кожні 6 міс. — протягом 2-го року;
- ТХВ I стадії з високим ризиком розвитку резистентності — кожні 3 міс. протягом 1-го року, кожні 6 міс. — протягом 2-го і 3-го року;
- ТХВ II—IV стадії кожен місяць протягом 6 міс. від початку лікування, потім кожні 3 міс. протягом 3 років. У разі передчасного настання вагітності питання про можливість її доношування вирішується індивідуально.

## **15.5. РАК ВУЛЬВИ**

Рак вувльви (РВ) становить 3—8 % злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Середній вік хворих — 68 років. РВ є важливою медичною і соціальною проблемою. Незважаючи на те що РВ є візуально доступною пухлиною, понад 50 % хворих потрапляють на лікування із поширеними формами захворювання, а загальна 5-річна виживаність становить 31,7—44,3 %. Понад 96 % хворих на РВ — жінки переважно віком понад 70 років із численними супутніми недугами, що унеможливорює застосування радикальних методів лікування.

Пухлина найчастіше виникає на тлі дистрофічних процесів, які візуально мають ознаки лейкоплакії і краурозу. Тривале консервативне лікування їх без гісто-

логічного дослідження нерідко призводить до пізньої діагностики раку, який характеризується мультицентричним характером росту.

За даними ВООЗ (2003), захворюваність на плоскоклітинний РВ у репродуктивному віці становить 1 випадок на 100 тис. жінок, у літньому віці — 20 на 100 тис. У міру старіння ризик розвитку РВ підвищується, а у віці понад 85 років захворюваність майже досягає захворюваності на рак шийки і тіла матки. Отже, РВ — хвороба жінок переважно літнього і старечого віку.

Агресивний перебіг РВ, літній вік більшості хворих і супутні захворювання значно утруднюють вибір адекватного лікування і можливість його здійснення. Відсутність патогенетичного підходу до профілактики і обґрунтованої концепції лікування на основі сучасного рівня онкологічних і радіологічних знань — основна причина незадовільних віддалених наслідків, які не мають тенденції до покращання.

Етіологія і патогенез РВ недостатньо вивчені. Виділяють дві гіпотези: ендокринно-обмінну і вірусну. Розвиток захворювання пов'язують із гормональною перебудовою організму жінки в постменопаузальний період. У літературі велика увага приділяється ендокринно-обмінним порушенням у хворих із дистрофічними захворюваннями вульви. За даними проспективних клінічних досліджень, на тлі лейкоплакії рак виникає у 20—30 % випадків.

З етіологічної точки зору плоскоклітинний РВ поділяють на 2 групи:

- 1) базалоїдні та бородавчасті пухлини, індуковані ВПЛ (менша група);
- 2) плоскоклітинний рак невідомої етіології (більша група).

Факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень вульви є:

- літній і старечий вік (75 % пацієнток віком понад 50 років, приблизно 70 % пацієнток — понад 70 років);
- інфекція, спричинена ВПЛ;
- інтраепітеліальна неоплазія вульви (VIN);
- гострокінцеві кондиломи вульви в анамнезі;
- плоскоклітинна гіперплазія та склероатрофічний лишай;
- непухлинна патологія вульви (дистрофія вульви);
- рак статевих органів інших локалізацій;
- ВІЛ-інфекція;
- ожиріння;
- цукровий діабет;
- артеріальна гіпертензія;
- низький соціально-економічний статус;
- часта зміна статевих партнерів;
- куріння.

### **Класифікація раку вульви за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для первинного раку вульви. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу. Рак вульви, що поширюється на піхву, класифікується як рак вульви.

| TNM             | Пухлина вульви                                                                       | FIGO |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| T <sub>1</sub>  | Пухлина обмежена вульвою/промежиною, менша ніж 2 см                                  | I    |
| T <sub>1a</sub> | Інвазія строми, менша ніж 1 мм                                                       | IA   |
| T <sub>1b</sub> | Інвазія строми, більша ніж 1 мм                                                      | IB   |
| T <sub>2</sub>  | Пухлина обмежена вульвою/промежиною, більша ніж 2 см                                 | II   |
| T <sub>3</sub>  | Уражена нижня частина сечівника/піхва/відхідник                                      | III  |
| T <sub>4</sub>  | Уражена слизова оболонка сечового міхура/прямої кишки/верхня частина сечоводу/хістка | IVA  |
| N <sub>1</sub>  | Регіонарні лімфатичні вузли з одного боку                                            | III  |
| N <sub>2</sub>  | Регіонарні лімфатичні вузли з обох боків                                             | IVA  |
| M <sub>1</sub>  | Віддалені метастази                                                                  | IVB  |

### Групування за стадіями

|            |                                                  |                                 |                |
|------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Стадія 0   | T <sub>is</sub>                                  | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія I   | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія IA  | T <sub>1a</sub>                                  | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія IB  | T <sub>1b</sub>                                  | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>                  | N <sub>1</sub>                  | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>3</sub>                                   | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVA | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>2</sub>                  | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>4</sub>                                   | Будь-яка N                      | M <sub>0</sub> |
| Стадія IVB | Будь-яка T                                       | Будь-яка N                      | M <sub>1</sub> |

**Діагностика** включає огляд зовнішніх статевих органів з ретельною пальпацією для виявлення інфільтрації прилеглих тканин, а також ураження пахвинних лімфатичних вузлів. Проводять вульвоскопію, цитологічне (мазки з пухлини, пунктат лімфатичних вузлів) і гістологічне (біопсія пухлини) дослідження, за необхідності — бактеріологічне.

За локалізацією раку на 1-му місці великі соромітні губи і клітор, 2-му — малі соромітні губи, на 3-му — бартолінієві залози і сечівник.

Для уточнення ділянки поширення пухлини виконують рентгенографію грудної клітки (виявлення метастазів у легенях) і УЗД (оцінювання стану пахвинних і заочеревинних лімфатичних вузлів). За показаннями виконують уретро- і цистоскопію, екскреторну урографію, сцинтиграфію нирок, ректороманоскопію, КТ, МРТ, лімфосцинтиграфію, біопсію слизової оболонки сечового міхура та/або прямої кишки. Визначають рівень PEA, SCCA.

**Морфогенез.** У клінічній практиці найбільше значення мають злоякісні новоутворення вульви, які розвиваються з багатошарового плоского епітелію. Плос-



коклітинний рак різного ступеня диференціювання спостерігають у 90 % хворих на РВ. Рідше трапляються інші злоякісні епітеліальні пухлини (базальноклітинний рак, хвороба Педжета, рак бартолінієвої залози, аденокарцинома, рак потових залоз), пухлини м'яких тканин (ботріюїдна саркома, лейоміосаркома, епітеліюїдна саркома, альвеолярна саркома м'яких тканин, ліпосаркома, дерматофібросаркома), інші пухлини (меланома, гемобластози, пухлини жовткового мішка, пухлини з клітин Меркеля, метастатичні пухлини).

Виділяють екзофітну форму, коли злоякісна пухлина має вигляд вузлика, який підвищується над поверхнею; ендофітну — з утворенням кратероподібної виразки зі щільними краями; дифузну форму — щільний дифузний інфільтрат.

Метастази у вульву частіше визначають при раку шийки матки, рідше — при раку тіла матки, раку сечового міхура, сечівника. Ще рідше вульва уражується при раку півхи, грудної залози, яєчника, хоріонкарциномі, лімфомі.

РВ має виражену злоякісність через виражену сітку лімфатичних вузлів і особливу будову лімфатичної системи.

Основний шлях метастазування РВ — лімфогенний. Частота ураження пахвинних лімфатичних вузлів в операбельних хворих становить 30—50 %. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах — основний фактор прогнозу РВ. Велике клінічне значення має метастазування в проксимальну групу глибоких пахвинних лімфатичних вузлів (лімфатичний вузол Клоке—Розенмюллера—Пирогова).

Найагресивнішим перебігом характеризуються пухлини клітора. При цьому порушується етапність лімфогенного метастазування, що зумовлено сильним кровопостачанням і особливостями лімфовідтоку. У 10—30 % хворих на рак клітора можуть бути метастази у клубові лімфатичні вузли за відсутності ураження пахвинних лімфатичних вузлів.

Гематогенне поширення відбувається при поширених формах чи рецидивах захворювання.

**Клінічна картина.** Симптоматика РВ вирізняється різноманітністю. Хворі скаржаться на наявність пухлини, болючі виразки, гнійні виділення, подразнення вульви, дискомфорт, кровотечі і свербіж. Можливий постійний чи рецидивуючий біль у ділянці вульви постійного характеру. Близько 50 % хворих на РВ скаржаться на постійний чи наростаючий свербіж. Рідше першими проявами захворювання є кров'янисті чи гнійні виділення, збільшення пахвинних лімфатичних вузлів. Якщо РВ не передувала дистрофія вульви, то в ранніх стадіях захворювання ці симптоми виражені слабо. Спочатку виникає дискомфорт (свербіж, печіння), а потім утворюється невелика виразка. У міру прогресування хвороби вираженість симптомів посилюється. У разі інфільтрації прилеглих тканин виникають біль у ділянці промежини, дискомфорт під час сечовипускання. При пухлинах великих розмірів з'являються ясні виділення, можлива кровотеча.

Найчастіше РВ локалізується на великих соромітних губах. Рідше уражуються малі соромітні губи, ще рідше — клітор, зовнішнє вічко сечівника і промежина. При РВ можливі як екзофітні, так і ендофітні пухлини, характерне утворення виразок. Значно рідше трапляються пухлини з вираженою інфільтрацією і набряком прилеглих тканин, для яких характерний агресивний перебіг. РВ властиве поширення *per continuitatem*. Активний ріст пухлини часто призводить до того, що на момент звернення до лікаря визначити локалізацію первинної пухлини (вели-

кі і малі соромітні губи, клітор тощо) вже неможливо. Пухлина поширюється на сечівник, піхву, промежину, задній прохід, пряму кишку.

**Лікування.** Вибір методу лікування залежить від стадії процесу, клінічної форми, віку і загального стану хворої. При I стадії захворювання можливе тільки хірургічне лікування. Вульвектомія полягає в тотальній екстирпації вульви з видаленням великих і малих соромітних губ, клітора і жирової клітковини в ділянці лобка. Розріз виконують спереду на шкірі лобка на рівні верхнього краю лобкового симфізу, зовні він овально охоплює великі соромітні губи, позаду проходить нижче від задньої спайки на 1,5—2 см. Внутрішній розріз виконують на межі зі слизовою оболонкою піхви, спереду — відступаючи на 1—1,5 см від зовнішнього вічка сечівника. Колове вирізання підшкірної жирової клітковини проводять скальпелем, гемостаз — методом електрокоагуляції на кровоспинних затискачах. На підшкірну жирову клітковину накладають кетгуттові шви. У бічні відділи рани на 2 доби вставляють гумові випускники. На шкіру накладають шовкові шви і стерильну Т-подібну пов'язку.

При II—III стадіях РВ показане комбіноване лікування — операція (розширене видалення вульви і пахвинних лімфатичних вузлів) з променевою терапією. При IV стадії і прогресуванні РВ необхідний індивідуальний підхід (променева терапія, хіміотерапія і хірургічне лікування в різних комбінаціях). Променеву терапію як самостійний метод лікування в поєднанні з хіміотерапією чи без неї застосовують тільки за наявності абсолютних протипоказань до хірургічних втручань. Хіміотерапію проводять також у неоад'ювантному режимі при первинних пухлинах великих розмірів і рецидивах РВ. Ефективна схема хіміотерапії складається з цисплатину, 5-фторурацилу, блеоміцину, циклофосфаміду.

Прогноз при РВ залежить від того, наскільки вчасно розпочато лікування і наскільки воно було правильним. Протягом 5 років після лікування РВ I—II стадій виживаність становить понад 75 %. Хвороба II—III стадій дає шанс вижити тільки 35—40 % жінок.

**Профілактика** ґрунтується на вчасному виявленні і адекватному лікуванні фонових і передракових захворювань вульви. Обов'язковою є біопсія підозрілих утворень вульви.

### Меланома вульви

Меланома вульви становить близько 5 % злоякісних новоутворень вульви. Це дуже агресивна пухлина, схильна до метастазування навіть у разі невеликих розмірів. Можливі пігментні та безпігментні форми меланоми.

Своєчасна діагностика меланоми, що виникла внаслідок малігнізації пігментного невуса, складна. Меланому слід запідозрити в таких випадках:

- швидкий ріст невуса і підвищення його щільності;
- зміна пігментації;
- поява гіперемії навколо невуса;
- виразка невуса та легка кровоточивість;
- поява папіломатозних виростів;
- поява нових вузликів (сателітів);
- збільшення лімфатичних вузлів.

Меланома може метастазувати гематогенно. Гематогенні метастази локалізуються в легенях, печінці, головному мозку, нирках, надниркових залозах, кістках.

**Діагностика.** Біопсія має бути тільки тотальною, в іншому разі відбувається швидка генералізація пухлини. Проводять УЗД черевної порожнини і малого таза, рентгенографію грудної клітки.

**Лікування.** У разі локалізованих форм пухлини показане хірургічне лікування. Тканину вульви широко і глибоко (в межах фасції) вирізують, у разі глибокої інвазії виконують радикальну вульвектомію, за необхідності доповнюють тазовою лімфодисекцією. При генералізованих формах проводять поліхіміо- та імунотерапію. Найефективнішими є дакарбазин, похідні нітрозосечовини, платини, інтерферони.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 15.1. Рак шийки матки

- У жінки, яка близько 10 років хворіла на дисплазію епітелію шийки матки, з'явилися контактні кровотечі, біль внизу живота. Під час вагінального обстеження на шийці матки виявлено розростання тканини, яка при дотyku легко кровоточить. Який найімовірніший діагноз?
  - Рак шийки матки.
  - Дисплазія шийки матки.
  - Ерозія шийки матки.
  - Ерозивний ектріопіон.
  - Ендометріоз.
- У 70-річної пацієнтки під час гінекологічного обстеження в зоні трансформації шийки матки виявлено пухлиноподібне утворення, яке нагадує цвітну капусту, діаметром до 2 см. Який попередній діагноз?
  - Поліп шийки матки.
  - Сифіліс.
  - Тяжка дисплазія шийки матки.
  - Екзофітний рак шийки матки.
  - Хронічний цервіцит.
- У 60-річної пацієнтки під час гінекологічного обстеження виявлено діжкоподібну шийку матки синюшного кольору, яка контактну кровоточить. Який попередній діагноз?
  - Поліп шийки матки.
  - Екзофітний рак шийки матки.
  - Ендометріоз шийки матки.
  - Ендометріоз шийки матки.
  - Лейоміома шийки матки.
- У 40-річної пацієнтки зі скаргами на контактні кров'яністі виділення під час гінекологічного дослідження в зоні трансформації шийки матки виявлено пухлиноподібне утворення, що нагадує цвітну капусту, діаметром до 2 см. Якими мають бути першочергові дії?
  - Направлення на УЗД.
  - Кольпоскопія з прищільною біопсією та цитологічне дослідження.
  - Направлення на визначення рівня антигену плоскоклітинної карциноми в сироватці крові.
  - Госпіталізація в гінекологічний стаціонар.
  - Фракційне діагностичне вишкрібання порожнини матки.
- Хвора, 43 років, скаржиться на кров'яністі виділення зі статевих органів після статевого акту, підняття важких речей. Кров'яністі виділення не пов'язані з менструальним циклом. Під час огляду в дзеркалах: шийка циліндрична, вічко закрите, на передній губі визначається велика кількість сосочкових розростань, вкритих гнійним нальотом, які легко кровоточать при дотyku. Тіло матки і придатки з обох боків без патології. Що обов'язково необхідно провести для уточнення діагнозу?
  - Взяти мазок виділень на мікрофлору.
  - Конізацію шийки матки.
  - Цитологічне дослідження.
  - Біопсію шийки матки.
  - Направити на УЗД.
- Головним етіологічним чинником у виникненні раку шийки матки є:
  - Папіломавірусна інфекція.
  - Велика кількість полохів/абортів.
  - Вживання гормональних контрацептивів.

- D. Венеричні захворювання.
- E. Шкідливі звички.
- 7. Що є золотим стандартом у вторинній профілактиці раку шийки матки?
  - A. Щорічне УЗД.
  - B. Щорічне визначення рівня антигену плоскоклітинної карциноми в сироватці крові.
  - C. Щорічне цитологічне дослідження мазка із цервікального каналу.
  - D. Щорічна оглядова рентгенографія органів черевної порожнини.
  - E. Нічого з вищеперерахованого.
- 8. До лікаря звернулася жінка, 62 років зі скаргами на кров'яністі виділення з піхви. Менопауза — 12 років. Під час піхвового обстеження: матка дещо збільшена, безболісна, придатки не пальпуються. Яка тактика лікаря?
  - A. Фракційне діагностичне вишкрібання.
  - B. Кровоспинна терапія.
  - C. Гормональний гемостаз.
  - D. Оперативне лікування.
  - E. Пункція заднього склепіння.
- 9. Хвора, 50 років, скаржиться на мажучі кров'яністі виділення з піхви протягом 2 тиж. Менопауза — 3 роки. Останній раз відвідувала гінеколога 2 роки тому. Який інструментальний метод дослідження потрібно призначити в першу чергу?
  - A. КТ.
  - B. УЗД.
  - C. МРТ.
  - D. Метросальпінгографія.
  - E. Гістероскопія.
- 10. До лікаря звернулася жінка, 66 років, зі скаргами на кров'яністі виділення з піхви. Менопауза — 16 років. В анамнезі — безпліддя. Під час дослідження: матка дещо збільшена, безболісна, придатки не пальпуються. Яке захворювання можна запідозрити?
  - A. Рак яєчників.
  - B. Ендометріоз.
  - C. Хронічне запалення придатків.

- D. Рак тіла матки.
- E. Міома матки з геморагічним синдромом.

11. Хвора, 48 років, звернулася зі скаргами на ациклічні кров'яністі виділення протягом останнього року. Зріст — 155 см, маса тіла — 112 кг. В анамнезі — гіпертонічна хвороба і цукровий діабет. Під час огляду в дзеркалах: слизова оболонка піхви і шийки матки без виражених змін, значні кров'яністі виділення зі згустками із цервікального каналу. Під час бімануального обстеження: матка в правильному положенні, дещо більша за норму, рухома, безболісна. Придатки не збільшені. Навколо-маткова клітковина м'яка. Що необхідно виконати для уточнення діагнозу?

- A. Оглядову рентгенографію органів черевної порожнини.
- B. Гістероскопію з прищільною біопсією ендометрія.
- C. Цитологічне дослідження мазка з каналу шийки матки.
- D. УЗД органів малого таза.
- E. Повторити гінекологічний огляд через півроку.
- 12. Який основний клінічний симптом у хворих на рак ендометрія?
  - A. Мажучі кров'яністі виділення в період менопаузи.
  - B. Періодичний біль унизу живота.
  - C. Дизурія.
  - D. Схуднення.
  - E. Порушення апетиту.
- 13. На плановий гінекологічний огляд прийшла жінка, 60 років, без скарг. Під час піхвового дослідження патології не виявлено. Який щорічний інструментальний метод дослідження необхідно рекомендувати жінці?
  - A. КТ органів малого таза.
  - B. Рентгенологічне дослідження органів черевної порожнини.
  - C. УЗД.
  - D. Визначення рівня СА 125 у сироватці крові.
  - E. МРТ органів малого таза.

### 15.3. Рак яєчника

14. При пухлинах яєчника скарги хворих і симптоми захворювання найчастіше залежать від:
- A. Гістологічної структури пухлини.
  - B. Загального стану організму.
  - C. Величини і локалізації пухлини.

- D. Віку хворого.
- E. Темпів росту пухлини.
- 15. Від яких естрагенітальних пухлин не потрібно диференціювати пухлини яєчників?
  - A. Пухлини кишок.

- В. Пухлини великого чепця.
  - С. Пухлини шлунка і дванадцятипалої кишки.
  - Д. Позаочеревинні пухлини.
  - Е. Пухлини сечових шляхів.
16. Яку маніпуляцію потрібно зробити до оперативного лікування асцитичної форми раку яєчників?
- А. Парацентез.
  - В. Біопсію шийки матки.
  - С. Оглядову рентгенографію органів малого таза.
  - Д. Вакуум-аспірацію ендометрія.
  - Е. Пункцію дугласового простору.

#### 15.4. Трофобластичні хвороби вагітності

19. Який найраніший симптом хоріонкарциноми?
- А. Біль внизу живота.
  - В. Збільшення матки.
  - С. Ациклічна маткова кровотеча після будь-якого завершення вагітності.
  - Д. Підвищення температури тіла.
  - Е. Підвищений рівень хоріонічного гонадотропіну у крові й сечі.
20. У яких органах метастази хоріонкарциноми виявляють найчастіше?
- А. Легеня.
  - В. Піхва.
  - С. Нирка.
  - Д. Печінка.
  - Е. Головний мозок.
21. У хворой через 2 міс. після евакуації пухирного занеску ХГ у крові не визначається. Які ваші дії?
- А. Хіміотерапія.

17. Які з наведених пухлин найчастіше малігінізуються?

- А. Дермоїдна кістома.
- В. Параоваріальна кіста.
- С. Фолікулярна кіста.
- Д. Фіброміома матки.
- Е. Папілярна кістома.

18. Які фактори ризику розвитку пухлин яєчників?

- А. Безпліддя.
- В. Часті аборти.
- С. Порушення менструальної функції.
- Д. Пухлини яєчників у матері.
- Е. Усе зазначене вище.

- В. Хвору можна зняти з обліку.
  - С. Диспансерне спостереження протягом 1 року.
  - Д. Диспансерне спостереження протягом 2 років.
  - Е. Диспансерне спостереження протягом 3 років.
22. Яка найчастіша локалізація раку вульви?
- А. Клітор.
  - В. Задня спайка.
  - С. Малі і великі соромітні губи.
  - Д. Тотальне ураження.
  - Е. Бартолінієва залоза.
23. За якою ознакою рак вульви відрізняється від раку шкіри?
- А. Швидкий ріст і метастазування.
  - В. Мультицентричний ріст.
  - С. Інфільтрування тканин.
  - Д. Вкривання виразками.
  - Е. Повільний ріст.

#### 15.5. Рак вульви

24. Який із перерахованих факторів має найбільший вплив на прогноз захворювання?
- А. Вік хворої.
  - В. Локалізація пухлини.
  - С. Стан регіонарних лімфатичних вузлів.
  - Д. Розміри пухлини.
  - Е. Соматична патологія.
25. Які симптоми раку вульви найчастіше спостерігають на початку захворювання?
- А. Біль.
  - В. Свербіж.

- С. Безсимптомний перебіг.
  - Д. Гнійні виділення.
  - Е. Утворення виразки.
26. Найчастіше разом із раком вульви діагностують:
- А. Рак шийки матки.
  - В. Рак тіла матки.
  - С. Рак прямої кишки.
  - Д. Рак яєчника.
  - Е. Рак маткової труби.
27. Яка найчастіша гістологічна форма раку вульви?

- A. Аденокарцинома.
- B. Саркома.
- C. Меланобластома.
- D. Плоскоклітинний рак.
- E. Базальноклітинний рак.

**28. Які етіологічні фактори виникнення фонових захворювань вульви?**

- A. Вірусне інфікування.
- B. Загальне зниження імунітету.
- C. Порушення обміну речовин в організмі.
- D. Нейроендокринні зміни, пов'язані з віком.
- E. Поєднання перерахованих факторів.

**29. Який метод найчастіше використовують для діагностики раку зовнішніх статевих органів?**

- A. Кольпоскопія.
- B. Цитологічне дослідження.
- C. Гістологічне дослідження біоптату.
- D. Рентгенологічні методи.
- E. Ендоскопічна діагностика.

**30. Особливості репродуктивної функції хворих на рак вульви:**

- A. Порушення менструального циклу.
- B. Вкорочений репродуктивний період.
- C. Велика кількість пологів в анамнезі.
- D. Безпліддя.
- E. Пізній менархе.

**Відповіді:** 1 — A; 2 — D; 3 — C; 4 — B; 5 — D; 6 — A; 7 — C; 8 — A; 9 — B; 10 — C; 11 — B; 12 — A; 13 — C; 14 — C; 15 — C; 16 — A; 17 — E; 18 — E; 19 — C; 20 — A; 21 — C; 22 — C; 23 — A; 24 — C; 25 — B; 26 — A; 27 — D; 28 — E; 29 — C; 30 — B.

# ПУХЛИНИ СЕЧОВОЇ І ЧОЛОВІЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМ

## 16.1. РАК НИРКИ

### 16.1.1. НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Етіологія пухлин нирки вивчена недостатньо. Певну роль відіграють вади ембріонального розвитку, спадковість. Тому до групи підвищеного ризику виникнення нирково-клітинного раку належать особи з хронічними захворюваннями нирок, вадами їх розвитку, ті, хто тривалий час працює з хімічними речовинами класу вуглеводнів, нітрозозамінів, ароматичних амінів тощо.

Залежно від локалізації пухлини і тканини, з якої вона утворена, новоутворення нирки поділяють на пухлини паренхіми нирки і ниркової миски. Тому за гістогенезом пухлини бувають епітеліальними, мезенхімальними та ембріональними. За ступенем зрілості клітинних елементів ниркової паренхіми і миски новоутворення поділяють на доброякісні (зрілі) і злоякісні (незрілі). Злоякісні новоутворення нирки становлять від 2 до 3 % серед усіх таких пухлин, а серед злоякісних пухлин сечової і статевих систем займають 3-є місце, поступаючись пухлинам передміхурової залози і сечового міхура. Серед злоякісних пухлин рак нирки становить близько 90 %, близько 3 % усіх злоякісних новоутворень людини або до 6 % урологічних захворювань.

Серед злоякісних пухлин нирки необхідно виділити велику групу вторинних, тобто метастатичних злоякісних новоутворень. За рахунок багатого кровопостачання нирки сюди заносяться метастази із пухлин, які рано метастазують та які мають велику здатність до дисемінації. Такими пухлинами є рак легень, стравоходу, шлунка, статевих органів, меланома, лімфоми. Тому хворим із цими пухлинами необхідно виконувати відповідне дослідження нирок, а після проведеного радикального лікування — спеціальне динамічне дослідження нирок.

Нирково-клітинний рак належить до високозлоякісних новоутворень.

У Європі найвищий показник захворюваності на рак нирки спостерігають у Чехії, Німеччині, країнах Східної Європи. У населення Африки й Азії цей показник найнижчий.

Рак нирки в Україні у 2012 р. посів 13-є рангове місце і становив 3,2 % серед усієї онкологічної патології. Захворюваність становила 12,0 випадків на 100 тис. населення, смертність — 5,1, у чоловіків — 13,6, у жінок — 8,1 випадків на 100 тис. населення.

У різних регіонах України частота виникнення раку нирки різна. Часто цю патологію спостерігають у місті Києві, а також у Херсонській і Полтавській областях. Рідше рак нирки виникає у жителів Закарпатської, Чернівецької та Івано-Франківської областей.

Чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. Виникає ця патологія в будь-якому віці, але переважно в 50—70 років. Злоякісні пухлини нирки діагностують

і в дітей — 20—25 % серед усіх злоякісних новоутворень дитячого віку. Частота ураження правої або лівої нирки однакова, двобічне ураження спостерігається рідко і становить 1—2 %. Пухлина локалізується у різних відділах нирки. Останніми роками використовують термін «нирково-клітинний рак».

**Етіологія.** Виникнення злоякісної пухлини нирки пов'язують із вадами ембріонального розвитку і спадковістю. До чинників ризику відносять генетичні порушення, які описують як прояви хромосомних порушень (трисомія 7 і 10) у здоровій паренхімі ураженою пухлиною нирки.

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що в розвитку захворювання певну роль відіграють гормональні порушення (зокрема продукування надлишку естрогенів), хімічні, променеві, інші канцерогенні чинники. Спостерігається підвищений ризик виникнення раку нирки в осіб, зайнятих на гумово-каучуковому, ткацькому, паперовому виробництвах, і в тих, хто контактує з промисловими барвниками, нафтопродуктами, отрутохімікатами, солями важких металів, азбестом.

Важливим фактором ризику є куріння (30—35 %). Значну роль у розвитку хвороби відіграє пасивне куріння. У разі відмови від куріння ризик виникнення раку нирки знижується.

До нирково-клітинного раку може призвести навіть надмірне вживання лікарських препаратів, таких як сечогінні, амфетамін та фенацетин. Підвищена захворюваність на цю недугу спостерігається при ожирінні, цукровому діабеті. Доведено, що у хворих з артеріальною гіпертензією ризик виникнення раку нирки збільшується на 20 %. До передракових захворювань належать аденоми нирки, онкоцитوما, сечокам'яна хвороба, хронічні запальні процеси і травми.

**Патогенез.** Доведено велику роль генетичних порушень у патогенезі раку нирки. Інактивація гена Хіппеля — Ліндау (VHL) виступає як можливий патогенетичний механізм розвитку нирково-клітинного раку. Унаслідок інактивації гена накопичується фактор HIF і синтезуються білки судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF — стимулятор ангиогенезу), тромбоцитів'язуючий фактор ризику (PDGF), еритропоетин, карбоангідраза (CAIX) і трансформатор росту (TGF- $\alpha$ ), які призводять до росту клітин і активації неоангіогенезу.

**Макроскопічна будова пухлини.** Рак нирки може складатися з одного, рідше з кількох вузлів овальної або круглої форми. Поверхня його найчастіше горбиста. Вузли розмірами від дрібних до великих утворень, що деформують живіт і бувають видимими на відстані, можуть локалізуватися в будь-якому сегменті нирки.

**Мікроскопічна будова пухлини.** У нирці можуть виникати різноманітні злоякісні новоутворення. Це залежить від гістологічної будови тканини, з якої виникає новоутворення.

За сучасною класифікацією раку нирки (2002) виділяють 5 його видів:

- 1) світлоклітинний;
- 2) хромафінний (папілярний);
- 3) хромофобний;
- 4) онкоцитарний;
- 5) рак збірних проток.

Найчастішим є світлоклітинний рак, який становить 70—80 % усіх злоякісних новоутворень нирки. Світлоклітинний рак поділяється на кілька гістологічних форм: власне світлоклітинний, зернисто-клітинний, альвеолярний, веретеноподібний,



солідно-тубулярний і саркомоподібний. Значно рідше виникають хромафінний (8—15 %) і хромофобний рак (5—10 %), ще рідше — онкоцитарний (3—5 %) і рак збірних проток (1—2 %). Зазвичай розвиваються поодинокі гістологічні форми.

Із сполучнотканинних елементів нирки можуть розвинути різноманітні види саркоми.

**Поширення.** Злоякісна пухлина росте в бік фіброзної капсули, розтягуючи і деформуючи нирку, але може рости і в бік чашечко-мискової системи, виповнюючи її частково або повністю. Характерним для раку нирки є проростання пухлини в ниркову вену і нижню порожнисту вену у вигляді тромба. Надалі пухлина може проростати в параренальну клітковину і м'язи стінки живота. У зв'язку з проростанням новоутворення у вену відтік крові з нирки ускладнюється, що призводить до розширення вен параренальної клітковини, які можуть досягти діаметра 1 см. Поширення пухлинного тромба в ниркову вену і нижню порожнисту вену спостерігають під час хірургічних втручань з приводу аденокарциноми нирки (1/3 випадків).

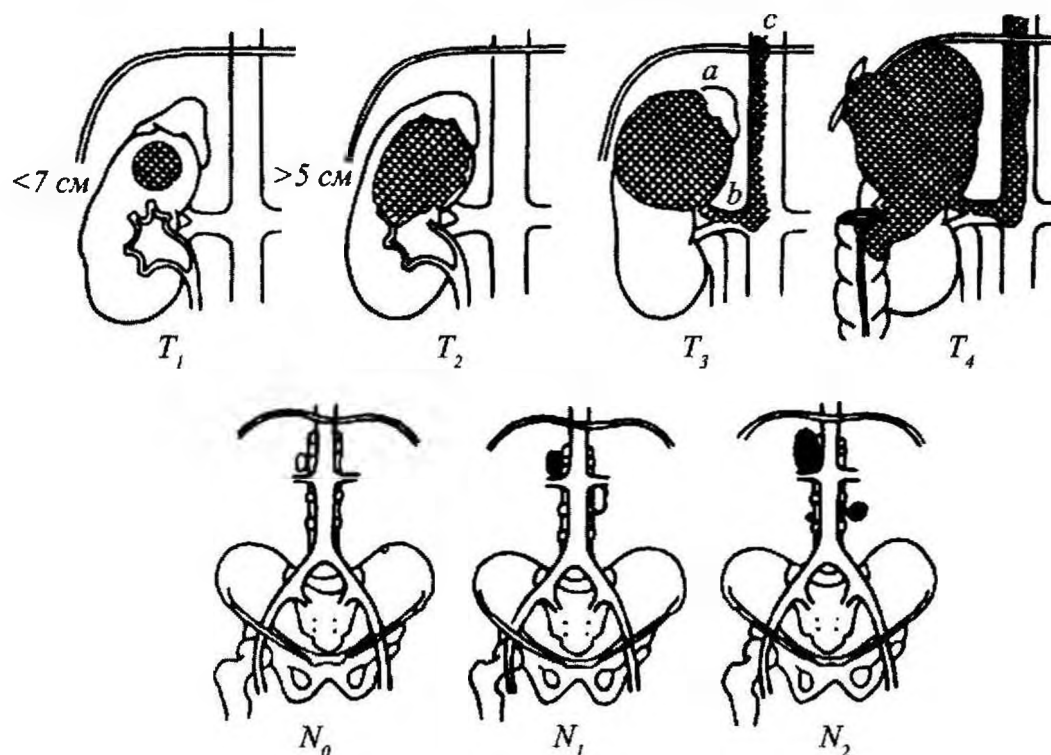
**Метастазування** раку нирки відбувається гематогенним, лімфогенним і змішаним гемато-лімфогенним шляхом. Гематогенний шлях є головним, такі метастази більш ранні і масивніші. Окремі ракові клітини і комплекси відриваються від пухлини, потрапляють у венозну кров і нижньою порожнистою веною через серце заносяться в легені. Метастази раку нирки часто виникають в органах, які добре кровопостачаються: легенях, кістках, печінці, протилежній нирці, надниркових залозах, мозку, серці, щитоподібній залозі, кишечнику, шкірі тощо. Кровоносними судинами метастазування відбувається: в 50—60 % випадків — у легені, у 40 % — у кістки, рідше (35 %) — у печінку, головний мозок. Характерно, що у хворих на рак нирки, на відміну від інших пухлин, метастази в легенях бувають солітарними. Кісткові метастази найчастіше виникають у кістках таза, хребта, кінцівок і ребрах.

Нерідко віддалені метастази раку нирки проявляють себе раніше, ніж первинна пухлина, що в клінічній практиці спостерігається приблизно у 20 % випадків. Солітарні метастази реєструють у 10—12 % спостережень. Особливістю раку нирки є те, що метастази раку у латентному стані зберігаються дуже довго і можуть себе проявити через 10—20 років. Іншою особливістю можна вважати факти регресії, а зрідка і повного зникнення метастазів аденокарциноми в легенях після видалення первинної пухлини (0,3—0,5 %).

Лімфогенні метастази виникають відносно рано і локалізація їх зумовлена анатомічними особливостями відтоку лімфи. Насамперед уражуються ретрокавальні, аортокавальні, латерокавальні і прекавальні лімфатичні вузли з правого боку. Ураження лімфатичних вузлів протилежного (лівого) боку відбувається пізніше, а тому їх виявляють рідше. Лімфогенні метастази виникають у лімфатичних вузлах ділянки ниркових пазух, потім у парааортальних, воріт печінки, нерідко в середостінних і шийних.

Рак нирки може метастазувати в жирову клітковину, м'язи черевної стінки, післяопераційний рубець. Можливе імплантаційне метастазування раку нирки вниз по сечоводу, у куку сечоводу та в сечовий міхур. Найявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах свідчить про несприятливий прогноз. П'ятирічна виживаність у таких хворих становить 10—30 %.

Анатомічну класифікацію стадій раку нирки показано на мал. 19.



Мал. 19. Анатомічна класифікація стадій раку нирки

### Класифікація раку нирки за системою TNM (6-е видання, 2002)

#### Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для раку з ниркового епітелію. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

#### Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами нирок є вузли воріт нирки, парааортальні і паракавальні. Категорія N не залежить від локалізації регіонарних метастазів.

|          |                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------|
| $T_1$    | Пухлина менша ніж 7 см/обмежена ниркою                            |
| $T_{1a}$ | Пухлина менша ніж 4 см                                            |
| $T_{1b}$ | Пухлина більша ніж 4 см                                           |
| $T_2$    | Пухлина більша ніж 7 см/обмежена ниркою                           |
| $T_3$    | Поширена на великі вени, надниркові залози або приниркові тканини |
| $T_{3a}$ | Поширена на надниркові залози або параренальну тканину            |
| $T_{3b}$ | Охоплює ниркову вену, порожнисту вену нижче від діафрагми         |

|       |                                            |
|-------|--------------------------------------------|
| $T_3$ | Охоплює порожнисту вену вище від діафрагми |
| $T_4$ | Пухлина поширена за фасцію Герота          |
| $N_1$ | Уражений одиничний лімфатичний вузол       |
| $N_2$ | Уражені множинні лімфатичні вузли          |

## Групування за стадіями

|            |                 |            |       |
|------------|-----------------|------------|-------|
| Стадія I   | $T_1$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія II  | $T_2$           | $N_0$      | $M_0$ |
| Стадія III | $T_3$           | $N_0$      | $M_0$ |
|            | $T_1, T_2, T_3$ | $N_1$      | $M_0$ |
| Стадія IV  | $T_4$           | $N_0, N_1$ | $M_0$ |
|            | Будь-яка T      | $N_2$      | $M_0$ |
|            | Будь-яка T      | Будь-яка N | $M_1$ |

За даними Національного канцер-реєстру, у 2012 р. серед зареєстрованих хворих на рак нирки I—II стадії було 45,7 %, з IV стадією — 21,6 %.

**Клінічна картина.** У початковій стадії пухлина нирки розвивається безсимптомно. Симптоми з'являються, коли пухлина досягає значних розмірів і до процесу залучаються судини або виникає деструкція ниркової тканини. Першою ознакою пухлини найчастіше буває гематурія. У подальшому приєднується больовий синдром. Далі клінічна картина раку нирки стає мінливою та різноманітною.

Симптоматика характеризується місцевими і загальними ознаками. У більшості хворих серед загальних симптомів спостерігають так звані екстрауренальні або паранеопластичні прояви — погіршення загального стану, що виражається загальною слабкістю, втратою апетиту, схудненням. Виявляють низку неурологічних симптомів, до яких належать підвищення температури тіла, лихоманка, нудота, блювання, нейропатії, міозити тощо. Часто єдиною ознакою раку нирки може бути збільшена ШОЕ. У деяких хворих недуга може проявлятися лише безпричинним підвищенням температури тіла, частіше надвечір, артеріальною гіпертензією, підвищеною пітливістю, поліцитемією, анемією, гіперкальціємією, нирковою дисфункцією.

Місцевими симптомами є класична тріада: гематурія, біль у ділянці ураженої нирки і пальпована нирка з пухлиною. Їх виявляють приблизно у 15 % хворих, вони свідчать про поширеність і давність процесу. Гематурія є наслідком деструкції судин пухлини і має низку специфічних особливостей. Спостерігається у 2/3 хворих, причому часто є єдиною ознакою захворювання, починається раптово серед повного здоров'я і може бути тотальною, профузною, безболісною, переміжною. У сечі з'являються згустки крові: характерні хробакоподібні, але вони можуть бути і безформенні. Гематурія може бути короткочасною, під час одного-двох сечовипускань або тривати кілька годин, днів. Може припинитися самостійно і повторитися через невизначений час, навіть через кілька місяців і через рік. Інтенсивність гематурії може бути різною, але це не загрожує життю хворого.

Важливо пам'ятати, що, на відміну від інших захворювань нирок, які супроводжуються гематурією (сечокам'яна хвороба, гідронефроз, нефроптоз тощо),

ниркова колька у хворих на рак виникає після гематурії, а не перед нею. Уражена пухлиною нирка може пальпуватися при значних розмірах новоутворення. Цей симптом характерний для пухлини, проте трапляється порівняно рідко — у 20—40 % хворих. У 10—15 % випадків буває першою ознакою захворювання.

До місцевих симптомів пухлини нирки належить також варикоцеле у чоловіків. Воно може бути двобічним, але частіше виявляють зліва. Причиною варикоцеле є порушення відтоку венозної крові з яєчка через підвищення тиску в нижній порожнистій або нирковій вені, спричинене компресією чи проростанням пухлини. Також синдром компресії нижньої порожнистої вени може призводити до розширення підшкірних вен живота, набряку ніг, тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

Тромбоз нижньої порожнистої вени спричинює характерний гострий початок хвороби. Розвивається раптове важке порушення кровообігу в нижніх кінцівках, органах черевної порожнини і таза. Поширений тромбоз зумовлює важкі порушення функцій нирок і надниркових залоз.

Клінічні прояви злоякісної пухлини нирки часом уперше можуть проявитися симптомами гострого живота. Така картина є наслідком розриву різко розширених навколониркових вен і масивного крововиливу.

Особливістю розвитку раку нирки є те, що іноді першим його проявом є віддалені метастази.

Об'єктивне обстеження хворих на рак нирки необхідно починати з огляду. При I стадії об'єктивні симптоми відсутні. Лише коли пухлина набула значного розвитку спостерігають розширення підшкірних вен живота, набряк стоп, гомілок, стегон, передньої і бічних стінок живота, варикоцеле, асцит. У дітей з нефробластою на тлі збільшеного живота видно його асиметрію на боці ураження. Під час пальпації живота виявляють пухлину нирки, ознаки якої описано вище. У крові підвищується рівень еритропоєтину, тромбоксанів, активної форми вітаміну D, простагландинів, простациклінів, іноді збільшується продукція таких гормонів, як інсулін, глюкагон, паратгормон, хоріонічний гонадотропін та ін. Усе це призводить до різноманітних паранеопластичних синдромів. У хворих розвиваються поліцитемія, артеріальна гіпертензія, гіпертермія, порушення білкового (амілоїдоз) і сольового обміну (гіперкальціємія).

Діагностика пухлин нирки за наявності сучасних методів дослідження не становить особливих труднощів. Діагноз ґрунтується головним чином на результатах УЗД, РКТ і МРТ.

Зазвичай обстеження починають з УЗД черевної порожнини, органів заочеревинного простору і малого таза. Сонографія дає змогу майже завжди визначити в нирці пухлину навіть невеликих розмірів (близько 0,5—1 см), її локалізацію, щільність, межі, порожнини, перетинки, відношення до магістральних судин і прилеглих органів. Під час сонографії виявляють також метастази в регіонарні лімфатичні вузли, наявність тромбозу в ниркових судинах і протяжність тромбів, ураження печінки.

Особливу увагу приділяють екскреторній урографії, за допомогою якої можна визначити анатомо-функціональний стан як ураженої пухлиною нирки, так і контрлатеральної, в окремих випадках виявити об'ємний процес. Ретроградну пієлографію виконують, якщо потрібно диференціювати пухлину нирки від папі-

лярної пухлини миски і сечоводу. Ретроградну та екскреторну урографію проводять у перші дні після появи крові в сечі, тому що згустки крові в чашечках і мисках можуть симулювати дефекти наповнення.

За необхідності виконують КТ, МРТ черевної порожнини, малого таза і заочеревинного простору, щоб встановити розміри, величину і контури нирки, її структуру, співвідношення з прилеглими органами і тканинами, ступінь поширеності пухлинного процесу, виявити ураження лімфатичних вузлів, метастази в печінці, тромбоз нижньої порожнистої вени.

Можна застосовувати ангіографію нирки. На ангіограмах спостерігаються підвищена васкуляризація новоутворення, деформація судин пухлини, хаотичне їх розташування, безладне накопичення в пухлині контрастної речовини.

Для уточнення стану ниркових судин, нижньої порожнистої вени і аорти доцільно виконувати аортоартеріографію і венокавографію водорозчинними рентгеноконтрастними препаратами. Обов'язковим є рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, що дає змогу виявити доклінічні метастази в легенях.

Морфологічне підтвердження наявності злоякісної пухлини можна проводити за допомогою цитологічного дослідження сечі хворого. Таке дослідження ефективне у хворих на папілярний рак ниркових мисок. Пункційна біопсія нирки ефективна у хворих із пухлиною паренхіми органа. Щоб точно потрапити в новоутворення, пункцію слід виконувати голкою або здійснювати перкутанну трепанобіопсію під контролем УЗД. Точність такого дослідження висока і дає можливість у 95—98 % випадків цитологічно підтвердити наявність злоякісної пухлини.

Для визначення функціонального стану нирок доцільно проводити радіонуклідну ренографію, екскреторну урографію і сканографію. Діагностика метастазів у різних органах і тканинах проводиться за допомогою УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідного сканування скелета і лімфатичних вузлів, рентгенографії.

**Лабораторні методи** дослідження мають допоміжне значення. Аналіз крові тривалий час не виявляє ознак пухлини, доки не з'являються тотальна гематурія і ознаки анемії (зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості еритроцитів і тромбоцитів). У поширених випадках анемія може бути наслідком інтоксикації. ШОЕ не завжди буває збільшеною. Нормалізація показників червоної крові після проведеного хірургічного лікування є доброю прогностичною ознакою і навпаки.

Важливим в обстеженні хворих на рак нирки є діагностика здатності крові до тромбоутворення. Для цього призначають коагулограму. Доцільно вивчити активність таких ферментів, як ЛДГ, кисла і лужна фосфатаза,  $\beta$ -глюкуронідаза тощо. У більшості хворих у сечі виявляють мікрогематурію (еритроцитурію), що має особливе значення за відсутності макрогематурії.

**Диференціальну діагностику** раку нирки проводять з абсцесом або карбункулом нирки, паранефритом, солітарною кістою, полікістозом, туберкульозом, сечокам'яною хворобою, гідронефрозом, інколи — з пухлинами надниркових залоз і заочеревинними позаорганиними пухлинами.

**Лікування** комплексне: хірургічне, променеве, хіміотерапевтичне, комбіноване, а при поширених пухлинах і симптоматичне.

**Хірургічне лікування** раку нирки — це єдиний ефективний метод.

На сучасному етапі розвитку хірургії радикальну нефректомію можна виконувати відкритим лапаротомним або лапароскопічним методом. Для виконання ла-

пароскопічної нефректомії окрім трансперитонеального успішно використовують ретроперитонеальний доступ. Обидва доступи вважаються адекватними. Лапароскопічну радикальну нефректомію здійснюють при пухлинах у межах нирки ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ) за умови що органозберігальна операція неможлива. Такий вид оперативного втручання сприяє швидкому відновленню активності хворого, зменшує інтенсивність болю та скорочує термін лікування в післяопераційний період. Лапароскопічна нефректомія має такі самі результати лікування, як і аналогічна операція, виконана хірургічним методом. Наслідки 5-річної безрецидивної виживаності при обох видах операції майже однакові. Останніми роками стали проводити робот-асистовані радикальні операції на нирках з використанням системи Da Vinci.

Після радикальної нефректомії 5-річна виживаність становить 75—95 %, при інвазії новоутворення в паранефрон і надниркову залозу вона зменшується до 60—70 %, при метастазах у регіонарні лімфатичні вузли становить 10—15 %.

Паліативна нефректомія показана хворим із дисемінованим раком нирки для зменшення інтоксикації, зниження інтенсивності больового синдрому, припинення профузної макрогематурії, покращання якості життя і його подовження. У таких хворих надалі ефективним буває консервативне лікування.

Лімфаденектомія при раку нирки передбачає видалення всієї жирової клітковини з лімфатичними вузлами, які оточують іпсилатеральні магістральні судини, від рівня ніжок діафрагми (безпосередньо нижче за рівень відходження верхньої брижової артерії) до біфуркації аорти і нижньої порожнистої вени.

Рак нирки має тенденцію до формування пухлинних тромбів, які поширюються нирковою і нижньою порожнистою веною аж до правого передсердя. Пухлинний тромб частіше виходить із правої нирки, що, можливо, пов'язано з меншою довжиною правої ниркової вени. У хворих без віддалених метастазів радикальна нефректомія з тромбектомією забезпечує 5-річну виживаність від 47 до 64 %. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах і віддалених органах значно погіршує цей показник. Показник поширення пухлинного тромба вірогідно не впливає на прогноз.

Частого застосування набула резекція нирки. Вона стала методом вибору в разі двобічного пухлинного ураження нирки і при єдиній функціонуючій нирці. Варіанти органозберігального хірургічного лікування при раку включають: енуклеацію, клиноподібну резекцію, резекцію полюса, гемінефректомію і екстракорпоральну резекцію з аутотрансплантацією нирки.

Сегментарну резекцію ділянки нирки з пухлиною виконують у межах здорових тканин лапароскопічним і відкритим лапаротомним доступами.

Резекцію верхнього або нижнього полюса нирки здійснюють, якщо величина пухлини не більша ніж 4 см. Виконують її відкритим хірургічним або лапароскопічним доступом.

Доцільність проведення резекції нирки з раковою пухлиною за наявності другої здорової нирки — питання дискусійне. Більшість науковців вважають, що видалення частки нирки (органозберігальна резекція) доцільно проводити, якщо розмір новоутворення становить біля 2 см. Інші онкоурологи допускають органозберігальну резекцію, якщо розмір пухлини до 4 см. Під час проведення резекції на межі перетину нирки необхідно виконувати гістологічний контроль за відсутністю елементів пухлини в залишеній частині органа.

Для діагностики пухлин нирки невеликих розмірів запропоновано малоінвазивні технології оперативних втручань на нирці. До них належать:

- кріоабляція — девіталізація новоутворення шляхом охолодження до  $-35^{\circ}\text{C}$  і повільного нагрівання тканин до нормальної температури;
- енуклеація — хірургічне видалення невеликого пухлинного вузла в нирці разом із капсулою. Виконується лапароскопічним або відкритим лапаротомним доступом;
- абляція високоінтенсивним сфокусованим ультразвуком (HIFU);
- лазерна коагуляція;
- радіочастотна абляція.

У разі місцево-поширених пухлин і наявності віддалених метастазів доцільно виконувати комбіновані і розширені хірургічні втручання у хворих відібраної групи, які нерідко дають задовільні показники 5-річної виживаності (37,7 %) і цим виправдовують проведення таких хірургічних втручань.

Лікування хворих на рак нирки з метастазами супроводжується значними труднощами, адже хіміотерапія так само, як і променева терапія, у них малоефективна.

Найчастіше метастазами уражуються легені (30 %), кістки (15 %), лімфатичні вузли (14 %), ЦНС (8 %), печінка (5 %), надниркова залоза (2,7 %), контрлатеральна нирка (1,4 %), шкіра (1,4 %). Солітарні метастази раку нирки або метастатичне ураження тільки одного органа спостерігаються у 3—11 % випадків. Результати сучасних досліджень показали, що видалення солітарних метастазів значно покращує виживаність і якість життя хворих. У першу чергу це стосується пацієнтів із симптоматичними ураженнями скелета і головного мозку. Активний хірургічний підхід більше показаний молодим пацієнтам. Обсяг втручання на скелеті полягає в кюретажі ураженої кістки, резекції її з ендопротезуванням або просто проведенні променевої терапії. Хірургічне лікування таким хворим показано за наявності безсимптомних поодиноких або солітарних метастазів у легені, печінці, наднирковій залозі, контрлатеральній нирці за можливості повного видалення первинної пухлини та відсутності інших метастазів.

**Медикаментозна терапія** набуває все більшого використання, хоча її ефективність також не дуже висока. У лікуванні поширених форм раку нирки провідною є *імунотерапія*. Виділяють такі імунотерапевтичні підходи: 1) неспецифічна імунотерапія з використанням цитокінів (інтерферони, інтерлейкіни), інших модифікаторів біологічних реакцій; 2) адаптивна клітинна імунотерапія із застосуванням аутолімфоцитів (ALT), лімфокінактивованих кілерів (LAK), туморінфільтруючих лімфоцитів (TIL); 3) специфічна імунотерапія (вакцинотерапія, терапія моноклональними антитілами); 4) генна терапія.

Імунотерапію призначають у разі рецидиву ракової пухлини і наявності метастазів. На сьогодні стандартом лікування метастатичного раку нирки є імунотерапія з використанням рекомбінатних інтерферону-2 $\alpha$  і інтерлейкіну-2 у вигляді монотерапії. Таке лікування дає змогу одержати до 35 % повних або часткових регресій пухлини і поодиноких дрібних метастазів у легені. Імунотерапія більш ефективна у хворих на світлоклітинний і змішаний рак.

Одним із лікарських засобів таргетної терапії є нексавар (сорафеніб), завдяки якому якісно змінився підхід до лікування пацієнтів із поширеними стадіями раку нирки, значно підвищилась ефективність терапії, поліпшилась якість і тривалість життя таких хворих.

**Променева терапія** раку нирки малоефективна через резистентність пухлини до дії променів. Використовується з паліативною метою — зменшення больового синдрому і поліпшення якості життя. Застосовується у комплексному лікуванні: хворим із  $T_{1-3}N_0M_0$  доцільно провести дистанційну променеву великофракційну терапію разовою дозою 4 Гр, СВД — 20 Гр. При  $T_{1-4}N_{0-2}M_1$  здійснюють телегамматерапію за дрібно-протяжною програмою разовою дозою 2—2,5 Гр, СВД 50—60 Гр на ложе пухлини та віддалені метастази. Хворим з інооперабельною пухлиною або з метастазами можна проводити паліативне опромінення.

**Хіміотерапевтичне лікування** застосовують досить рідко через малу чутливість раку нирки до сучасних хіміопрепаратів. Таке лікування поєднують з імунотерапією. Хіміотерапія доцільна, якщо радикальну операцію на нирці здійснити неможливо. Використовують метотрексат, вінкристин, розевін, блеоміцин, меркаптопурин, 5-фторурацил, ломустин, цисплатин, семустин, циклофосфан, етопозид, мітоміцин, гідроксисечовину, адріаміцин, тіофосфамід тощо. З розвитком метастазів у кістках призначають препарати групи біфосфонатів (мілдронат, аредія, зомета, бонепос та ін.).

**Прогноз** при раку нирки залежить насамперед від стадії захворювання, гістологічної форми пухлини, радикальності операції, віку і професії хворого. Найсприятливіший прогноз спостерігається при I і II стадіях хвороби. Виживаність хворих без радикальних операцій становить 1—3 роки. Після радикального лікування 3 роки живуть 40—56 % хворих, 5 років — 30—48 % і 10 років — 11—22 %.

### 16.1.2. НЕФРОБЛАСТОМА

Нефробластома (синонім — пухлина Вільмса) — найпоширеніша солідна злоякісна пухлина у дітей, частота якої становить 8,0 на 100 тис. випадків. Найчастіше виникає у віці від 3 до 6 років, значно рідше — у дітей віком до 15 років. Однак во часто спостерігають як у хлопчиків, так і в дівчаток. Права і ліва нирки уражуються з однаковою частотою. Двобічне ураження трапляється у 4—5 % випадків.

Уперше в літературі пухлину описав у 1872 р. Д. Еберс. У 1899 р. Вільмс (Wilms) зробив найповніший аналіз існуючої літератури.

Захворювання переважно (92 %) діагностують у дітей. Серед усіх злоякісних пухлин у дітей нефробластома становить приблизно 20—25 %, у дорослих буває дуже рідко. Це класична дизонтогенетична хвороба, гістогенез якої повністю не визначений.

У хворих із нефробластою встановлено спадкову схильність до цього захворювання. Доведено, що одностороннє ураження нефробластою батьків спричинює ризик розвитку цієї патології у 2 % їхніх дітей.

**Етіологія.** Важливим етіологічним фактором виникнення нефробластоми є порушення ембріогенезу нирки. Ключова роль при цьому належить генетичним порушенням — в генах  $WT_1$ ,  $WT_2$  і  $WT_3$ . Доведено, що мутації в гені  $WT$  не тільки призводять до розвитку нефробластоми, а й провокують виникнення аномалій інших сечових органів і синдромів.

З морфологічної точки зору нефробластома є поєднанням епітеліальних і мезенхімальних елементів, які утворюють паренхіму пухлини, можуть поєднуватися в різних пропорціях і мають різний ступінь диференціації клітинних елементів, що надає мікроскопічній картині нефробластоми надзвичайної різноманітності.



У гістологічній класифікації нефробластоми виділяють тип злоякісності і тип несприятливості: 1) *анапластичний тип*, що має найвираженіший клітинний поліморфізм з атипією фокального і дифузного характеру; 2) *саркоматозний тип*, до якого належить світлоклітинна саркома нирки і злоякісна рабдоїдна пухлина нирки. Іноді такі саркоматозні пухлини є самостійними формами новоутворень.

Метастазує нефробластома в лімфатичні вузли. Віддалені метастази потрапляють у легені, рідко — в інші органи.

Клінічний діагноз нефробластоми має містити гістологічну характеристику і стадію пухлинного процесу.

#### Класифікація нефробластоми за стадіями:

I. Пухлина в межах капсули. Судини ниркового синуса інтактні. Метастази відсутні.

II. Пухлина виходить за межі нирки, залишається рухомою, існує можливість повного її видалення:

- а) проростання новоутворення в клітковину і нирковий синус;
- б) інфільтрація або пухлинні тромби в ниркових судинах.

III. Крім ознак II стадії можуть бути:

- а) метастази в лімфатичні вузли воріт нирки;
- б) дифузна перитонеальна дисемінація пухлини.

IV. Виявляють окремі метастази в легенях, печінці, кістках, мозку.

V. Пухлина уражує обидві нирки.

**Клінічна картина.** Тривалий період пухлина себе не проявляє, і безсимптомно може досягати великих розмірів. Провідними симптомами нефробластоми є періодичний біль у животі (діти грудного віку неспокійні, плачуть і відмовляються від їжі), виражене збільшення живота, пальпована пухлина. Пухлину в черевній порожнині дитини випадково виявляють батьки на тлі повного здоров'я. У 50 % випадків збільшення живота є причиною звернення по лікарську допомогу і лише в 1/3 хворих пухлину виявляють під час профілактичного огляду. До перших клінічних симптомів нефробластоми також належать артеріальна гіпертензія і гематурія. Макрогематурія спостерігається лише у 8—10 % випадків і є несприятливою прогностичною ознакою, що свідчить про проростання пухлиною чашечок або миски нирки.

На такі прояви пухлинної інтоксикації, як блідість шкірних покривів, зниження маси тіла, погіршення апетиту, млявість, які є більше ніж у 50 % пацієнтів, не звертають належної уваги, оскільки вони характерні для низки інших захворювань. Тому частина хворих спостерігається і лікується у педіатрів за місцем проживання з приводу рахіту, гепатолієнального синдрому, гломерулонефриту тощо, що вказує на недостатню онкологічну настороженість. Так, I—II стадію хвороби діагностують у 31,78 %, III — у 51,4 %, IV — у 14,95 %, V — в 1,87 % пацієнтів.

Підвищується артеріальний тиск. Під час лабораторних досліджень у крові виявляють анемію, ШОЕ збільшується до 50—60 мм/год. У сечі іноді виявляють сліди білка — до 25 % випадків.

**Діагностика.** У разі підозри на нефробластоми проводиться комплексне обстеження з використанням сучасних апаратних методів.

Простим і вискоєфективним методом є УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, яке дає змогу виявити пухлину в нирці, провести дифе-

ренціальну діагностику з кістами. Доцільно використовувати УЗД для скринінгового обстеження дітей з групи ризику, а ще визначати метастази в печінці та регіонарних лімфатичних вузлах.

Одним із найточніших методів діагностики нефробластоми є КТ, за допомогою якої вивчають первинну пухлину і стан регіонарних лімфатичних вузлів та прилеглих органів і тканин. Якщо за допомогою перелічених методів виявити нефробластоми не вдається, застосовують ниркову артеріографію. Для визначення проростання пухлини в нижню порожнисту вену проводять венокавографію.

Сучасним важливим методом лабораторної діагностики є визначення специфічних маркерів пухлини. Розроблено діагностику тканинного поліпептидспецифічного антигену (ТПСА), який є сироватковим маркером пухлинної активності. У хворих з нефробластою рівень антигену підвищується, але він неспецифічний, тому що його рівень підвищується і при доброякісних новоутвореннях нирки. Після проведеного лікування нефробластоми рівень ТПСА знижується. Триває активне вдосконалення перспективного напряму використання генетичних прогностичних маркерів нефробластоми — 1p, 16p, p53 та ін.

**Диференціальна діагностика.** Нефробластоми необхідно диференціювати від гідронефрозу, тромбозу ниркової вени, полікістозу, простої ниркової кісти, а також незлоякісних новоутворень (гамартіми, ангиоліпи, аденоми і тканинно-ниркової аденокарциноми).

**Лікування.** Проведення й ефективність лікування залежать від стадії пухлинного процесу, віку дитини, мікроскопічної і макроскопічної будови новоутворення. Стандартна схема лікування нефробластоми полягає у проведенні передопераційної поліхіміотерапії з подальшим хірургічним втручанням і хіміотерапією або хіміопроменевою терапією в післяопераційний період. На цей час у терапії нефробластоми найчастіше використовують протоколи двох міжнародних дослідницьких груп: Міжнародного товариства дитячої онкології в європейських державах (SIOP) і Національної групи вивчення нефробластоми на Американському континенті (NWTs), а також їхні різні модифікації.

**Хірургічне втручання** виконують тільки трансабдомінальним доступом з дотриманням усіх заходів асептики.

У хворих з однією нефробластою виконують трансабдомінальну нефректомію. При двобічній нефробластомі здійснюють двобічну резекцію в межах здорових тканин з гістологічним контролем за абласитичністю операції. У разі повного ураження пухлиною тканини нирок необхідно виконати двобічну нефректомію з персадкою нормальної нирки донора.

Наявність поодиноких метастазів не є протипоказанням до хірургічного видалення первинної пухлини. Лікування видалених метастазів надалі може сприяти повному розсмоктуванню метастатичних пухлин.

Комбінований підхід у лікуванні нефробластоми в дітей полягає в поєднаному лікуванні — нефруретеректомії (за винятком випадків двобічних уражень — V стадія), поліхіміо- і променевої терапії.

Остаточний клінічний діагноз встановлюють тільки після проведення патогістологічного дослідження видаленої пухлини. Окрім того, залежно від гістологічного варіанта пухлини уточнюється і обсяг терапії надалі.

У післяопераційний період (через 7–8 днів) *хіміо- або хіміопроменевою терапією* продовжують з урахуванням патогістологічного висновку.

Якщо виконати хірургічне втручання неможливо, проводять поліхіміотерапію як самостійний метод лікування за стандартними схемами введення препаратів.

**Променеву терапію** застосовують у вигляді рентген- і гамма-терапії. Можливе проведення передопераційної і післяопераційної променевої терапії. Дорослим РВД становить 1,8–2 Гр, на курс лікування — 40–60 Гр. Разову і курсову дози опромінення для дітей обирають індивідуально залежно від віку і маси тіла.

Спеціальне медикаментозне лікування сприяє вилікуванню хворих, а в заданих випадках значно подовжує життя. Навіть при метастазах у легені поліхіміотерапія сприяє частковому або повному їх розсмоктуванню. Після спеціального лікування діти позитивно перебувають під диспансерним спостереженням.

**Диспансерне спостереження** протягом перших 2 років проводять один раз на 3 міс., наступні 2 роки — один раз на 6 міс., а після 5 років можна обстежувати один раз на рік. Обсяг клінічних обстежень такий, як і у хворих із нирково-клітинним раком.

**Прогноз** залежить від стадії нефробластоми, гістологічної структури і якості проведеного лікування. Після адекватного лікування безрецидивна виживаність протягом 5 років становить близько 90 %. Ризик виникнення рецидиву нефробластоми після радикального лікування становить 15–18 %.

### 16.1.3. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ НИРКОВОЇ МИСКИ І СЕЧОВОДУ

Під пухлинами верхніх сечових шляхів (ПВСШ) мають на увазі новоутворення, що виникають з елементів чашечок, ниркової миски та сечоводів. Розрізняють доброякісні і злоякісні пухлини епітеліальних тканин. Серед доброякісних найпоширенішою є папілома, а серед злоякісних — ракова пухлина. Із мезенхімальних і нервових тканин розвиваються доброякісні пухлини: ангіома, фіброма, нейрофіброма, рабдоміома і деякі інші. Дуже рідко (близько 1 %) з таких тканин виникають злоякісні новоутворення (саркома).

Новоутворення ниркової миски діагностують в 1 випадку на 100 тис. населення, що становить до 10 % пухлин нирки. ПВСШ виникають у чоловіків у 3–5 разів частіше, ніж у жінок, переважно у віці 50–70 років. Вважають, що новоутворення у верхніх і нижніх відділах чашково-мискової системи з'являються однаково часто, приблизно у 30–35 % випадків. Дещо рідше пухлина розвивається в середньому відділі.

Більше ніж 50 % пухлин сечоводу виникає в нижньому його відділі, у середньому — 18–23 %, у верхньому — приблизно 10 %.

Розвиток ПВСШ значно підвищує ризик виникнення новоутворення сечового міхура. Про такий ризик свідчить той факт, що при мультифокальному ураженні верхніх сечових шляхів через 2–3 роки у хворих діагностують рак сечового міхура.

**Етіологія** вивчена недостатньо. Проте вважають, що певну роль відіграють ендокринні та екзогенні канцерогени, гормональні порушення, хронічна інфекція, сечокам'яна хвороба, доброякісні пухлини. Певне значення в розвитку ПВСШ має застій сечі в системі, що підтверджується високим рівнем (близько 30 %) розвитку пухлини в дивертикулах сечівника (де спостерігається застій).

Спричинюють розвиток пухлини і хімічні канцерогени, що містяться в сечі тривалий період. Доведено значну шкідливість тютюнопаління. Встановлено, що роль канцерогенів можуть відігравати конкременти, які тривалий час не виво-

дяться і спричинюють гіперплазію уротелію. Серед причин виникнення ПВСШ не останню роль відіграє інфекція. Причиною виникнення ПВСШ можуть бути також захворювання інших органів і систем: епідемічна нефропатія, артеріальна гіпертензія, особливо систематичне вживання діуретиків.

**Патоморфологія.** Злоякісні ПВСШ утворюються з уротелію сечових шляхів (рак) і неепітеліальних тканин. Вогнища зародження ракової пухлини можуть бути поодинокими та множинними (мультифокальними). Останні становлять близько 1/5 усіх новоутворень.

За гістологічною структурою ПВСШ поділяються на перехідно-клітинний, плоскоклітинний рак, аденокарциному.

Найчастіше виникає перехідно-клітинний рак — 80—90 % усіх ракових ПВСШ. Другим за частотою є плоскоклітинний рак — 8—10 % випадків. Аденокарцинома виникає рідко, саркома — дуже рідко.

**Макроскопічно** пухлини миски і сечоводу у 75 % хворих є папілярними і зовні не відрізняються від злоякісних пухлин сечового міхура. Рідко бувають множинними. Іноді такі пухлини уражують одночасно або послідовно миску, сечовід, сечовий міхур.

**Поширення.** Новоутворення поширюється шляхом росту та метастазування. Ракова пухлина відносно рано проростає тонку стінку органа, інфільтрує прилеглу клітковину, уражує прилеглі органи від нирки до сечового міхура.

**Метастазування.** ПВСШ метастазують лімфогенним, гематогенним і імплантаційним шляхом. Лімфатичні метастази виникають у регіонарних лімфатичних вузлах воріт нирки, судин, її ніжки, за ходом непарної вени і аорти. Надалі розвиваються гематогенні метастази, які розносяться по організму венозним і артеріальним шляхом і не мають специфічних особливостей. Виникають метастази в печінці, легенях, кістках, головному мозку, інших органах. Для ПВСШ характерні імплантаційні метастази, які є наслідком відриву ракових клітин і їхніх комплексів і перенесення із сечею в місця звужень і в сечовий міхур.

## **Класифікація пухлин верхніх сечових шляхів за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для пухлин верхніх сечових шляхів. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу і розподіл пухлин за гістологічними підвидами.

### **Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли воріт нирки, черевні парааортальні і паракавальні, а також для сечоводу — внутрішні тазові. Сторона ураження не впливає на класифікацію N.

|                 |                                                |
|-----------------|------------------------------------------------|
| T <sub>x</sub>  | Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини |
| T <sub>0</sub>  | Первинна пухлина не визначається               |
| T <sub>a</sub>  | Неінвазивна папілярна карцинома                |
| T <sub>is</sub> | <i>Carcinoma in situ</i>                       |

|                |                                                                                                                                 |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub> | Пухлина поширюється на субепітеліальну сполучну тканину                                                                         |
| T <sub>2</sub> | Пухлина поширюється на м'язовий шар                                                                                             |
| T <sub>3</sub> | (Ниркова миска). Пухлина поширюється за межі м'язового шару на навколomis-кову клітковину або паренхіму нирки                   |
| T <sub>3</sub> | (Сечовід). Пухлина поширюється за межі м'язового шару або на парауретеральну клітковину                                         |
| T <sub>4</sub> | Пухлина поширюється на суміжні органи або на паранефральну клітковину                                                           |
| N <sub>x</sub> | Недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів                                                               |
| N <sub>0</sub> | Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів                                                                             |
| N <sub>1</sub> | Метастази в одному лімфатичному вузлі до 2 см у найбільшому розмірі                                                             |
| N <sub>2</sub> | Метастази в одному лімфатичному вузлі розміром 2—5 см або в декількох лімфатичних вузлах розміром до 5 см у найбільшому розмірі |
| N <sub>3</sub> | Метастаз у лімфатичному вузлі перевищує 5 см у найбільшому розмірі                                                              |
| M <sub>x</sub> | Недостатньо даних для визначення віддалених метастазів                                                                          |
| M <sub>0</sub> | Віддалені метастази не визначаються                                                                                             |
| M <sub>1</sub> | Є віддалені метастази                                                                                                           |

**G — гістопатологічна диференціація**

|                  |                                                             |
|------------------|-------------------------------------------------------------|
| G <sub>x</sub>   | Ступінь диференціації не може бути визначений               |
| G <sub>1</sub>   | Високий ступінь диференціації                               |
| G <sub>2</sub>   | Середній ступінь диференціації                              |
| G <sub>3-4</sub> | Низький ступінь диференціації або недиференційована пухлина |

Примітка: \*pTNM — патоморфологічна класифікація.

Категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N, M.

**Групування за стадіями**

|                       |                |                  |                |
|-----------------------|----------------|------------------|----------------|
| Стадія 0A             | T <sub>a</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Стадія 0 <sub>b</sub> | T <sub>b</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Стадія I              | T <sub>1</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Стадія II             | T <sub>2</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Стадія III            | T <sub>3</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV             | T <sub>4</sub> | N <sub>0</sub>   | M <sub>0</sub> |
|                       | Будь-яке T     | N <sub>1-3</sub> | M <sub>0</sub> |
|                       | Будь-яке T     | Будь-яке N       | M <sub>1</sub> |

**Клінічна картина.** Пухлини ниркової миски і сечоводу характеризуються гематурією, боєм і пальпованою пухлиною. Спочатку з'являється один із цих симптомів. Найчастіше першою ознакою є мікро- або макрогематурія. Остання може супроводжуватися гострим боєм, що виникає внаслідок блоку чашечок, миски і

сечоводу згустками крові. Тупий біль може з'являтися в ділянці нирки у разі порушення відтоку сечі, що зумовлено пухлиною в просвіті сечоводу. Поступово збільшуючись, пухлина зумовлює наростання обтурації миски або сечоводу, що призводить до гідронефрозу і пієлонефриту. Пухлини верхньої і середньої частини сечоводу пальпуються рідко — це можливо лише у разі великих їх розмірів. Новоутворення нижньої третини сечоводу іноді можна виявити пальпаторно через пряму кишку або піхву.

**Діагностика** ґрунтується на анамнезі і скаргах хворого з гематурією, що проявляється хробакоподібними згустками у сечі і болем у ділянці нирки, результатах пальпаторної діагностики пухлини нирки. Важливу інформацію можна отримати під час цистоскопії — спостерігають кров із сечею з відповідного вічка сечоводу, іноді — згусток крові або ворсинки пухлини, що виходять із нього.

Під час лабораторного дослідження сечі можна виявити мікро- та макрогематурію. Цитологічне дослідження сечі виявляє атипові і ракові клітини.

На екскреторних урограмах видно дефект наповнення чашечок або миски, гідронефроз, іноді нефункціонуючу нирку. При пухлинах сечоводу спостерігають дефект наповнення, відповідний локалізації пухлини, який нагадує голову вужа. Якщо екскреторна урографія недостатньо інформативна, виконують ретроградну уретеропієлографію. Під час введення катетера в сечовід повз пухлину починає виділятися кров (симптом Шевассю), а після того як пухлину минають, знову виділяється чиста сеча.

Хворим із підозрою на рак виконують загальні аналізи крові й сечі, рентгенографію легень, оглядову рентгенографію черевної порожнини, сканування нирок, пункційну біопсію пухлини для визначення гістогенезу.

Для діагностики важливе значення мають УЗД, КТ й МРТ органів черевної порожнини, малого таза і заочеревинного простору, точність яких підвищується після контрастування сечових шляхів. Заслуговує на увагу уретеропієлоскопія за допомогою гнучкої скловолоконної оптики, що дає змогу візуально оглянути сечовід і миску.

**Диференціальну діагностику** ПВСШ проводять із сечокам'яною хворобою, варикозним розширенням вен миски, згустками крові у чашково-мисковій системі нирки.

**Лікування.** Єдиним радикальним методом лікування при пухлинах миски і сечоводу є хірургічне втручання. Виконують нефроуретеректомію з частковою резекцією стінки сечового міхура із вічком сечоводу. При первинній пухлині тазового відділу сечоводу без ураження його ділянки вище може бути виконана резекція його нижньої третини із вічком і прилеглою частиною сечового міхура з подальшим прямим уретероцистоанастомозом або пластикою за Боарі.

Наслідки хірургічного лікування раку ниркової миски і сечоводу покращуються, якщо доповнити операції консервативним хіміо- і променевим лікуванням. Хворим із пухлиною  $T_{1-3}N_0M_0$  доцільно призначити передопераційну променеву терапію із РВД 4 Гр, до 20 Гр сумарно. Операцію рекомендують виконувати через 1—2 доби після останнього сеансу опромінення.

При пухлині  $T_{2-3}N_1M_0$  показана телегамматерапія дрібнопротяжним методом разовою дозою 2—2,5 Гр, до СВД 40 Гр з виконанням операції через 3 тиж. Хворим із поширеним раком  $T_{1-4}N_{0-1}M_1$  необхідно провести курс телегамматерапії із СВД 60 Гр за дрібнопротяжною програмою.

Доцільно призначати хіміопрепарати у вигляді неoad'ювантної або ад'ювантної терапії, окремими циклами за схемами, до яких входять циклофосфан, адріаміцин, цисплатин (схема CAP), вінбластин, мітоміцин С, цисплатин (схема VMP). Також застосовують стандартні схеми M-VAC, VPM-CisA та ін. Усього проводять 5—6 циклів хіміотерапії.

**Моніторинг і реабілітація** хворих на рак ниркової миски і сечоводу такі, як і хворих на нирково-клітинний рак. Після радикального лікування хворі перебувають на диспансерному обліку. Протягом перших 2 років хворих оглядають кожні 3 міс., протягом наступних 2 років — кожні 6 міс., надалі — один раз щороку.

## 16.2. РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

**Епідеміологія.** Рак сечового міхура (PCM) — досить часта патологія, становить приблизно 4 % усіх злоякісних новоутворень. У структурі онкологічної захворюваності злоякісні пухлини сечового міхура займають 11-е місце і частота їх сягає 10—15 випадків на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють у 2,5—6 разів частіше, ніж жінки. Характерне підвищення показника захворюваності з віком. Пухлини сечового міхура майже не виявляють в осіб віком до 30 років, однак після 65 років імовірність їх виникнення значно збільшується. Останнім часом частота виникнення пухлин сечового міхура має тенденцію до підвищення, що пояснюється не тільки поліпшенням діагностики, а й справжнім збільшенням показника захворюваності на цю недугу.

У країнах Європи показник захворюваності на РСМ коливається від 11,7 % в Ірландії до 24,9 % в Італії. Показник захворюваності високий у багатьох південних і східноєвропейських країнах, у деяких регіонах Африки і Близького Сходу, Північній Америці. Найвищий показник смертності в Єгипті, де частота захворюваності в 3 рази вища, ніж в Європі і у 8 разів вища, ніж у США. Показник виникнення РСМ у представників європеїдної раси вищий, ніж у негроїдної.

В Україні у 2012 р. середній показник захворюваності становив 11,4 випадки на 100 тис. населення. На РСМ частіше хворіють мешканці Кіровоградської (15,5 на 100 тис. населення), Запорізької (13,5) та Львівської (12,5) областей. Найнижчий показник захворюваності в Закарпатській (4,4) та Рівненській (6,0) областях.

Не зважаючи на різноманітність методів лікування РСМ, досі його результати залишаються маловтішними. Так 5-річна виживаність хворих при стадії  $T_1$  становить 70—90 %, при  $T_2$  — 60—70 %, при  $T_3$  — 30—40 %, а при  $T_4$  — від 0 до 10 %.

За кількістю клінічних проблем, пов'язаних зі встановленням вірогідної стадії до початку лікування, різноманітністю і складністю хірургічних втручань, доцільністю комбінованого і комплексного лікування, РСМ посідає одне з перших місць в онкологічній урології.

**Етіологію і патогенез** пухлин сечового міхура чітко не визначено, проте вже вивчено низку факторів, які спричиняють їх розвиток. Добре відомий факт виникнення пухлин сечового міхура у працівників анілінофарбової, гумової, газової, нафтопереробної промисловості внаслідок тривалого контакту слизової оболонки з канцерогенними речовинами. До групи підвищеного ризику належать шевці, перукарі, лаборанти, водії та робітники сільського господарства, що контактують із пестицидами. Встановлено, що індукцію цих пухлин можуть спричи-

нювати різні похідні стероїдів, деякі гормони, метаболіти обміну триптофану (3-оксикінуренін, 3-оксикінурат, 3-оксикінуратова і ксантуренінова кислоти тощо). Головним зовнішнім фактором ризику виникнення РСМ є куріння. Курці хворіють у 2—3 рази частіше. Тютюновий дим містить понад 60 канцерогенів, основним з яких є ариламін.

Окрім зовнішніх факторів на частоту виникнення неопластичних утворень у сечовому міхурі впливають деякі харчові продукти і особливості харчування. Зокрема вживання кави у значних дозах підвищує ризик виникнення пухлини. Застій сечі поза сумнівом спричинює розвиток новоутворень сечового міхура, чим пояснюють вищу частоту їх у чоловіків, ніж у жінок. Вживання значної кількості рідини сприяє зниженню концентрації канцерогенів у сечі.

Під час епідеміологічних досліджень виявлено непрямий зв'язок між вживанням чаю і збільшенням виникнення РСМ. Зелений чай містить складнішу суміш речовин: кофеїн, амінокислоти, лігнін, органічні кислоти, білки, хлорофіл, але найважливіше значення мають флавоноїди та поліфеноли, які знижують активність ферментів, що стимулюють виникнення раку.

Питання про *передпухлинні захворювання* сечового міхура до кінця не з'ясовано. На підставі сучасних досліджень встановлено, що до фонових захворювань, які спричинюють розвиток РСМ, належать хронічний непроліферативний цистит, різні форми проліферативного (епітеліальні гнізда Брунна, кістозний, залозистий, паразитарний) циститу і лейкоплакія (плоскоклітинна мстаплазія). До факультативного передраку належать ті самі захворювання, але з вогнищами дисплазії — при циститі з акантозом, кератонізацією і вогнищами дисплазії при лейкоплакії. До облігатного передраку належать перехідноклітинна папілома, ендометріоз, аденома.

Серед *доброякісних неепітеліальних пухлин* сечового міхура виокремлюють фіброму, фіброміому, рабдоміому, лейоміому, гемангіому, невриному та ін. Нижче наведено характеристику окремих епітеліальних зрілих пухлин, які, малігнізуючись, спричинюють розвиток ракової пухлини сечового міхура.

*Папілома* — доброякісна ворсинчаста пухлина, що розвивається з перехідного або плоского епітелію. Папілома буває поодинокую або множинною. Іноді останні розсіпані по всій слизовій оболонці міхура. Складається пухлина з тонких, ніжних ворсинок на тонких ніжках. При папіломатозі вся слизова оболонка вкрита низьковорсинчастими ущільненими пухлинами. Слизова оболонка навколо основи пухлини не змінена. Після видалення папілома може рецидивувати і набувати характеру типової злоякісної пухлини.

*Аденома* макроскопічно нагадує папілому, але сполучна тканина аденоми розташовується між клітинними стовпчиками, що визначають гістологічно.

*Ендометріоз* — пухлиноподібне утворення в стінці сечового міхура. За морфологічною будовою нагадує ендометрій. Макроскопічно має вигляд губчастого новоутворення. Ендометріїдна пухлина здатна проростати в прилеглі органи з утворенням єдиного конгломерату. Складається з кіст різних розмірів, які виступають у порожнину сечового міхура і мають вигляд варикозно-розширених венонозних вузлів.

*Феохромоцитома* — пухлина, утворена з хроматофінної тканини мозкової частини надниркової залози. Лежить у товщі стінки сечового міхура, може виступати



в його порожнину у вигляді горбика. Вкрита незміненою слизовою оболонкою. Може проявляти себе ознаками, характерними для пухлини надниркової залози, тобто артеріальною гіпертензією та пульсацією в голові. Іноді спостерігається гематурія.

**Макроскопічно** розрізняють папілярний і солідний рак.

**Папілярний рак** є екзофітною залозистою формою пухлини, що має ворсинчасту будову і нагадує цвітну капусту. Ворсинки сидять на широкій плоскій ніжці, пухлина — на широкій основі. Ворсинки схильні до звирозкування і розпаду.

**Солідний рак** може бути як екзо-, так і ендофітною інфільтрувальною пухлиною. Екзофітна пухлина — це горбисте утворення, що виступає у порожнину сечового міхура, зі стовщеною набряклою матовою шорсткою слизистою поверхнею, схильною до некрозу, подекуди вкритою гнійними плівками і фібрином. Ендофітна пухлина майже не виступає в сечовий міхур. Часто набуває стрімкого інфільтративного росту. Поверхня такої пухлини набрякла, гіперемійована, вкрита виразками, з вогнищевими крововиливами. Солідний рак частіше локалізується в ділянці дна і шийки сечового міхура.

Серед макроскопічних форм частіше спостерігаються папілярні форми раку, рідше — змішані папілярно-інфільтративні форми. Ендофітна форма більш агресивна, росте швидше, ніж екзофітна, глибше проростає в прилеглі структури й органи, гірше піддається лікуванню. Кращий прогноз — при папілярній формі раку, гірший — при інфільтративній.

**Гістологічні форми.** Розрізняють злоякісні пухлини сечового міхура епітеліального і неепітеліального походження. Епітеліальні пухлини становлять 96—98 % випадків, мезенхімальні — 2—4 %. Серед пухлин обох типів розрізняють добро- і злоякісні.

**Гістологічна класифікація пухлин сечового міхура:**

**I. Епітеліальні пухлини.**

- А. Перехідно-клітинна папілома.
- Б. Перехідно-клітинна папілома, інвертований тип.
- В. Плоскоклітинна папілома.
- Г. Перехідно-клітинний рак.
- Г. Варіанти перехідно-клітинного раку:
  - 1) з плоскоклітинною метаплазією;
  - 2) із залозистою метаплазією;
  - 3) з плоскоклітинною і залозистою метаплазією.
- Д. Плоскоклітинний рак.
- Е. Аденокарцинома.
- Є. Недиференційований рак.

**II. Неепітеліальні пухлини.**

- А. Доброякісні.
- Б. Злоякісні:
  - 1) рабдоміосаркома;
  - 2) інші новоутворення.

**III. Змішана група пухлин.**

- А. Феохромцитома.
- Б. Лімфома.
- В. Карциносаркома.

Г. Злоякісна меланома.

Г. Інші новоутворення.

Злоякісні пухлини сечового міхура утворюються з епітелію сечового міхура та неепітеліальних тканин його стінки. З епітелію слизової оболонки виникає більшість злоякісних пухлин — це перехідно-клітинний і плоскоепітеліальний рак. Із залоз слизової оболонки міхура, кишкового епітелію, мюллерової і сечової протоки може виникнути аденокарцинома різного ступеня зрілості. Іноді в сечовому міхурі бувають недиференційовані форми раку, трапляються і неепітеліальні злоякісні пухлини, утворені із мезенхімальних, нервових та інших тканин. Діагностують фібросаркому, ліпосаркому, міосаркому, ангіосаркому, міксосаркому, недиференційовану саркому. Із нервових тканин утворюються нейросаркома, гангліо-нейросаркома та ін. Описано також злоякісні феохромоцитому і меланома.

Серед гістологічних форм РСМ за частотою переважає перехідно-клітинна форма, яка становить близько 80 %. На 2-му місці — аденокарцинома (10—12 %), на 3-му — плоскоклітинний рак (6—7 %).

Злоякісні пухлини можуть виникнути в будь-якій ділянці міхура. Проте найчастішими локалізаціями є дно, шийка і вічко сечового міхура.

**Поширення.** Характерним для раку цієї локалізації є поширення пухлини по внутрішній поверхні сечового міхура і в товщу його стінки. Спостерігається також імплантація пухлини по сечових шляхах. РСМ має значну здатність до інфільтративного росту, тому нерідко проростає спочатку в прилеглу клітковину, а надалі і в прилеглі органи: пряму кишку, передміхурову залозу, матку, яєчники, тонку кишку, кістки таза, магістральні судини.

**Метастазування** РСМ відбувається відносно рідко, особливо якщо пухлина не проросла стінку сечового міхура. Під час виявлення пухлини метастази діагностують у 6—8 % хворих. Характерною особливістю даного захворювання є відносно рідкісне виявлення метастазів за життя хворого. Це пов'язано з тим, що багато хворих помирають раніше, ніж відбувається генералізація процесу.

РСМ метастазує лімфогенним, гематогенним і змішаним шляхом. У разі дуже поширеного раку метастази поширюються на перивезикальні лімфатичні шляхи, потім — у регіонарні лімфатичні вузли. Знаходять метастази в парааортальних і заочеревинних лімфатичних вузлах, хоча в першу чергу мають бути уражені вузли, що лежать ближче (біляміхурові, підчеревні, клубові). Віддалені метастази трапляються дуже рідко, гематогенним шляхом вони заносяться у печінку, легені, кістки, надниркові залози, нирки.

Перехідно-клітинний рак метастазує найрідше, навіть лімфогенно. Плоскоклітинний і недиференційований рак метастазує лімфогенно і частіше гематогенно.

Метастазування раку сечового міхура залежить від локалізації пухлини. Частіше метастазує рак, розташований на верхівці і бічних стінках, рідше — на шийці і трикутнику міхура (Льєто).

## **Класифікація раку сечового міхура за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для раку, за винятком папіломи. Має бути гістологічне або цитологічне підтвердження діагнозу.

**Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами сечового міхура є лімфатичні вузли малого таза, розташовані нижче від біфуркації загальних клубових артерій. Категорія N не залежить від локалізації регіонарних метастазів.

|                 |                                                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------|
| T <sub>a</sub>  | Неінвазивна папілома                                |
| T <sub>is</sub> | <i>In situ</i> : «плоска пухлина»                   |
| T <sub>1</sub>  | Поширена на субепітеліальну сполучну тканину        |
| T <sub>2</sub>  | Поширена на м'язи                                   |
| T <sub>2a</sub> | Поширена на внутрішній шар                          |
| T <sub>2b</sub> | Поширена на зовнішній шар                           |
| T <sub>3</sub>  | Поширена на навколоміхурову клітковину              |
| T <sub>3a</sub> | Визначається мікроскопічно                          |
| T <sub>3b</sub> | Визначається макроскопічно (зовнішньоміхурова маса) |
| T <sub>4a</sub> | Охоплює передміхурову залозу, матку, піхву          |
| T <sub>4b</sub> | Поширена на стінку таза, черевну стінку             |
| N <sub>1</sub>  | Одиничний, менший ніж 2 см                          |
| N <sub>2</sub>  | Одиничний або множинний, менший ніж 5 см            |
| N <sub>3</sub>  | Більший ніж 5 см                                    |

**Групування за стадіями**

|            |                 |                |                |
|------------|-----------------|----------------|----------------|
| Стадія 0A  | T <sub>a</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія 0Is | T <sub>1</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія I   | T <sub>1</sub>  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>2a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>2b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>3a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>3b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>4a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| Стадія IV  | T <sub>4b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | Будь-яка T      | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | Будь-яка T      | Будь-яка N     | M <sub>1</sub> |

**Клінічна картина РСМ** зумовлена стадією захворювання. Інтенсивність симптомів не завжди залежить від розмірів пухлини, нерідко вони виникають тоді, коли діагностується IV стадія і хворому вже майже не можна допомогти. Першими й основними симптомами, які супроводжують РСМ, є гематурія, дизурія і біль у надлобковій ділянці.

**Гематурія** — найважливіший і найперший симптом РСМ і у 80—90 % випадків супроводжує цю патологію. Спостерігається у вигляді мікро- і макрогематурії.

Мікрогематурія — перший симптом, виявляють її зазвичай випадково під час профілактичних оглядів або обстеження з приводу інших захворювань. У більшості випадків перебіг макрогематурії інтермітентний: з'явившись одного разу, може місяцями, а іноді й роками не виникати, що заспокоює пацієнта, а іноді й лікаря. Гематурія наростає поступово, не завжди супроводжується відходженням згустків крові, але при масивній кровотечі утворення їх може унеможливити сечовипускання і призвести до тампонади сечового міхура. Розрізняють макрогематурію термінальну і тотальну. Термінальна виникає наприкінці сечовипускання у разі локалізації пухлини в ділянці шийки сечового міхура, яка защемлюється під час акту сечовипускання. Порівняно з іншими захворюваннями сечового міхура термінальна гематурія при раку не спричинює болю. Тотальна гематурія характерна для будь-якої локалізації, при цьому відбувається виділення згустків крові невизначеної форми.

*Дизурія* — другий за частотою симптом, який іноді може бути першим і єдиним проявом хвороби. Дизурія з'являється в разі локалізації пухлини в шийці сечового міхура, при інфільтративних формах раку, при хронічній затримці сечі з приєднанням інфекції. У разі розпаду пухлини сеча набуває кольору м'ясних пом'їв і різкого смердючого запаху.

*Біль* може бути першою ознакою захворювання. Спочатку виникає в ділянці сечового міхура під час сечовипускання. Надалі ракова інфільтрація призводить до появи постійного болю в надлобковій ділянці, який не пов'язаний з актом сечовипускання, посилюється наприкінці сечовипускання внаслідок скорочення детрузора. Поширення пухлини за межі сечового міхура призводить до іррадіації болю в промежину, стегно, сідниці, статеві органи тощо. Біль з часом набуває характеру тенезмів і стає нестерпним.

З ростом пухлини відбувається компресія вічок сечоводів і поступово розвивається двобічний уретерогідронефроз, який ускладнюється хронічною нирковою недостатністю на тлі хронічного пієлонефриту. Цей стан супроводжується тупим ниючим болем у поперековій ділянці.

**Діагностика.** З часу появи перших ознак пухлини встановити правильний діагноз вдається відносно рідко, що зумовлено невираженням перебігом захворювання. На велику увагу заслуговує деталізація скарг і збирання анамнезу. Єдиним проявом хвороби досить часто буває одноразова домішка крові в сечі. Об'єктивне обстеження хворих на РСМ починають з пальпаторного обстеження черевної порожнини, заочеревини і малого таза. При пухлинах значних розмірів і в пізній стадії під час пальпації виявляють новоутворення над лобковим підвищенням і за ним. Тут же може виявлятися болючість.

Обов'язковим в обстеженні хворих є виконання лабораторних досліджень крові (загальний і біохімічний аналізи, коагулограма, кров на RW, ВІЛ-інфекцію) і сечі. Потрібно виконати ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітки та ФГДС за показаннями. Серед об'єктивних методів діагностики певне значення має пальцеве ректальне або у жінок вагінальне обстеження. Проте інформативним воно є тільки тоді, коли стадія поширена. Суттєве значення має бімануальне обстеження. Пухлини, розташовані в ділянці шийки міхура і трикутника Льюїса, можуть взагалі не пальпуватися. Тому необхідно провести низку спеціальних інструментальних досліджень.

Найважливішим методом у встановленні діагнозу є цистоскопія, завдяки якій можна виявити пухлину, встановити її розміри, локалізацію, а за зовнішнім ви-

глядом пухлини, характером ворсинок і товщиною ніжки попередньо оцінити її характер, стан стінки сечового міхура навколо пухлини, відношення новоутворення до вічок сечоводів. Під час проведення цистоскопії необхідно виконати біопсію пухлини, що не тільки морфологічно підтверджує діагноз, а й дає можливість оцінити особливості морфологічної будови. Біопсія виконується введенням через цистоскоп щипцями («холодна» біопсія) або шляхом трансуретральної резекції сечового міхура.

Останніми роками у світовій практиці успішно використовують метод фотодинамічної діагностики раку сечового міхура із застосуванням різних фотосенсибілізаторів для маркування пухлин. За даними закордонних дослідників, чутливість цього методу становить 75—100 %, специфічність — 50—80 %, а у разі цистоскопії в білому світлі ці параметри не перевищують 70 % і 39—58 % відповідно.

Морфологічне підтвердження діагнозу РСМ може бути отримано шляхом цитологічного дослідження осаду сечі. Метод відносно простий. Його перевагою є те, що він неінвазивний, дає високу достовірність результатів (від 40 до 83 %) і відносно низьковартісний.

Упровадження в клінічну практику ультразвукового сканування відкрило нові перспективи в обстеженні хворих на РСМ. Завдяки УЗД можна підтвердити наявність пухлини в сечовому міхурі, її розміри, кількість, локалізацію, товщину основи пухлини, ємкість сечового міхура, розміри нирок, товщину їхньої паренхіми, стан чашково-мискової системи.

У комплексному обстеженні хворих на РСМ застосовують КТ і МРТ, які дають можливість точніше визначити глибину інвазії пухлини і стан регіонарних лімфатичних вузлів. Останнім часом швидкого розвитку набув такий метод діагностики, як віртуальна цистоскопія, що ґрунтується на мультиспіральній КТ.

Можливості екскреторної урографії з низхідною цистографією в діагностиці РСМ, особливо при його поверхневих формах, обмежені, але при інфільтративних пухлинах і пухлинах великих розмірів спостерігається дефект наповнення контрастної речовини. Водночас це дослідження дає уявлення про анатомічні зміни і функціональні можливості нирок і сечоводів. Деформація контурів сечового міхура (скошеність стінки, шербинки контурів, піднесеність шийки над лобковим симфізом) свідчить про інфільтративне прогресування пухлини. Метод поліцистографії, що полягає у виконанні серії цистограм на одній рентгенівській плівці при різному наповненні сечового міхура розчином рентгеноконтрастної речовини, дає змогу судити про еластичність і рухомість стінок сечового міхура. У разі проростання стінки міхура пухлиною виникає ригідність ураженої ділянки, що перешкоджає його екскурсії.

Екскреторна урографія дає уявлення про наявність чи відсутність папілярної пухлини миски і сечоводу, функціональну здатність нирок, динаміку випорожнень й анатомічні зміни ниркових мисок, сечоводів і сечового міхура. На пізній низхідній цистограмі може бути видно дефект наповнення, зумовлений пухлиною сечового міхура. У разі стискання інтрамурального відділу сечоводу пухлинним інфільтратом за допомогою екскреторної урографії визначають зниження функції нирок і затримку евакуації сечі з чашково-мискової системи і сечоводу.

Тазова венографія визначає ознаки інвазії пухлини сечового міхура в навколоміхурову клітковину. Лімфангіографія дає змогу розпізнати метастази в пахвин-

них, клубових, парааортальних і паракавальних лімфатичних вузлах у вигляді збільшення розмірів вузлів.

Останнім часом проводиться інтенсивний пошук пухлинних маркерів РСМ, при підвищеному виявленні яких можна було б ставити питання про подальше обстеження пацієнтів. До онкомаркерів, які найчастіше досліджують, належать антиген пухлини сечового міхура (ВТА), протеїн ядерного матриксу (MNP-22), продукти деградації фібриногену, теломераза і цитокератин (СК-20).

**Диференціальна діагностика.** Необхідно проводити диференціальну діагностику пухлин сечового міхура з патологічними процесами, які під час цистоскопії мають значну подібність до ракової пухлини, а часом і взагалі не відрізняються від неї. До таких процесів належать туберкульозні або сифілітичні пухлиноподібні грануляції, туберкульозні і прості виразки, ендометріоз, хронічний геморагічний і гранулематозний цистит, вузликовий періартеріїт сечового міхура.

**Лікування.** Приблизно у 75–85 % хворих з уперше виявленим РСМ пухлина розташована поверхнево ( $T_0$ ,  $T_a$ ,  $T_1$ ), у решти пухлина проростає в м'язову оболонку або уражує лімфатичні вузли ( $T_{2-4}$ , N+).

Під час лікування поверхневого РСМ намагаються: 1) максимально видалити всі видимі пухлини в межах здорових тканин до м'язового шару; 2) не допустити рецидиву захворювання та максимально подовжити безрецидивний період; 3) уникнути прогресування захворювання (інвазію в м'язовий шар і появу віддалених метастазів).

Лікування поверхневого РСМ починають із хірургічного втручання. Трансуретральну резекцію вважають радикальною операцією, однак після неї в 60–80 % випадків спостерігають рецидиви захворювання. Основними методами профілактики рецидивів раку є внутрішньоміхурова хіміотерапія, внутрішньоміхурова імунотерапія та фотодинамічна терапія.

Одноразову внутрішньоміхурову інстиляцію хіміопрепарату (доксорубіцин, епірубіцин, мітоміцин) виконують упродовж перших годин після трансуретральної резекції, що дає змогу знизити ризик виникнення рецидиву на 50 %. Її можна провести в усіх випадках. Наведені хіміопрепарати можна використовувати як самостійний метод лікування шляхом системного їх введення.

Застосовують імунотерапію у вигляді внутрішньоміхурових інстиляцій вакцини БЦЖ і  $\alpha$ -інтерферону, які дають цитостатичний ефект і тому стимулюють імунітет. Це високоефективний метод запобігання рецидивам і прогресуванню пухлин, особливо у пацієнтів із раком *in situ*, з високим ступенем атипії злоякісних клітин та за неефективності хіміотерапії.

Обмежена ефективність внутрішньоміхурової хіміотерапії і висока токсичність БЦЖ зумовлюють необхідність пошуку нових підходів до лікування поверхневого РСМ та профілактики рецидивів. Такі підходи включають використання нових хіміотерапевтичних агентів, а також нових імунологічних засобів ( $\alpha$ -інтерферон, інтерлейкін-2, гемоціанін молюсків типу замкових шілін), електрофоретичне введення хіміотерапевтичних засобів, застосування фотодинамічної терапії і внутрішньоміхурової термохіміотерапії.

**Лікування інвазивного раку сечового міхура.** Радикальна цистектомія з деривацією сечі в сегмент кишки є стандартним методом лікування інвазивного РСМ стадії  $T_2$ – $T_4$ . Останніми десятиріччями показник смертності після цієї операції зведено до мінімуму і становить 0,5–2 %. Значне покращання хірургічної техніки

дало змогу проводити ортотопічне заміщення сечового міхура більшості пацієнтам зі збереженням природного сечовипускання.

Окрім м'язово-інвазивного раку показанням до радикальної цистектомії є:

- рак *in situ*, не чутливий до лікування БЦЖ-терапією;
- тотальне або субтотальне ураження пухлиною стінки сечового міхура;
- часте рецидивування поверхневого раку зі зниженням ступеня диференціювання клітин, безуспішність консервативного лікування;
- стадія T<sub>1</sub>G<sub>3</sub>.

Радикальна цистектомія у чоловіків включає видалення сечового міхура з прилеглою жировою клітковиною та очеревиною, що вкриває його, з передміхуровою залозою, сім'яними пухирцями і регіонарними лімфатичними вузлами з обох боків. Під час радикальної цистектомії у жінок видаляють сечовий міхур з очеревиною, що вкриває його, і навколоміхуровою клітковиною, проводять регіонарну лімфаденектомію з обох боків з одночасним видаленням сечівника, передньої стінки піхви, шийки і тіла матки з придатками.

Основним питанням, яке доводиться вирішувати після радикальної цистектомії, є відведення сечі. На сьогодні існує три варіанти: 1) зовнішнє відведення сечі (уретерокутанеостомія, кишкова пластика з формуванням «сухих» і «вологих» уростом); 2) внутрішнє відведення сечі в кишку з використанням сфінктера відхідника (уретеросигмостомія, операція Mainz-pouch II); 3) створення кишкових резервуарів, що виконують функцію сечового міхура і забезпечують можливість самостійного контролю сечовипускання (різноманітні варіанти конструювання ортотопічного сечового міхура, який анастомозує із сечівником; ректальний сечовий міхур).

У багатьох країнах світу при РСМ найчастіше виконують два типи операцій: трансуретральну резекцію при поверхневому РСМ та цистектомію при інвазивному раку і при частих рецидивах високозлоякісних пухлин. Частка резекцій сечового міхура становить не більше ніж 10 % хірургічних втручань. Вважають, що цю операцію можна виконати при первинному ураженні сечового міхура, коли пухлина одинична, розташована на бічній стінці і має розміри не більше ніж 5–6 см у діаметрі при відсутньому раку *in situ*.

**Медикаментозне лікування.** Перехідно-клітинний рак низькочутливий до поліхіміотерапії. Не зважаючи на це найдієвішою визнано комбінацію M-VAK (метотрексат, вінбластин, адриаміцин, цисплатин), що дало підстави використовувати цей вид лікування при уротеліальному раку.

**Променева терапія** у хворих на РСМ досі залишається суперечливим і не вирішеним питанням. Якщо в США променеве лікування майже не застосовують, то у Великій Британії та деяких країнах Західної Європи до нього вдаються досить часто. Сумарною стандартною терапевтичною дозою є 50–60 Гр при РВД 1,8–2 Гр. Умовами, за яких можливе проведення дистанційної променевої терапії, є:

- морфологічне підтвердження діагнозу РСМ;
- пухлини сечового міхура стадії T<sub>2-3</sub>, а також T<sub>3</sub> розміром не більше ніж 5–7 см без супутньої *carcinoma in situ*;
- відсутність у пацієнтів запальних процесів органів малого тазу, товстої кишки і симптомів хронічної спайкової хвороби;
- нормальна ємність сечового міхура і відсутність великих дивертикулів.

Під час планування променевої терапії необхідно враховувати своєрідні взаємовідношення сечового міхура з прилеглими органами і тканинами. Опромінен-

ню повинна підлягати не тільки пухлина, а й ділянки регіонарного метастазування. До останніх належать лімфатичні вузли, розміщені нижче від біфуркації загальних клубових артерій: гіпогастральні, обтуративні, внутрішні і зовнішні клубові, перивезикальні, тазові, куприкові і пресакральні.

**Прогноз** залежить від стадії процесу і характеру проведеного лікування. Доведено, що найбільше значення у визначенні виживаності хворих мають глибина інвазії новоутворення в стінку органа, ступінь атипії пухлинних клітин, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, наявність карциноми уротелію *in situ*, розмір і кількість первинних новоутворень, а також тривалість безрецидивного періоду. Після радикальної операції 5-річна виживаність становить до 50 %. Найкращі результати спостерігають при комбінованому лікуванні (резекція сечового міхура з променевою та спеціальною медикаментозною терапією). П'ятирічна виживаність при стадіях  $T_{1-2}$  становить 80—50 %, стадіях  $T_{3-4}$  — 30—20 % відповідно.

**Профілактика РСМ** полягає в усуненні професійних шкідливостей хімічного виробництва: у першу чергу необхідно виключити безпосередній контакт робітників із хімікатами, а також бездоганно проводити їх диспансеризацію. Потрібно проводити радикальне лікування усіх доброякісних папілом сечового міхура методом електрокоагуляції або хірургічним методом, своєчасно лікувати запальні захворювання. Відомий безпосередній зв'язок РСМ з тютюнопалінням, тому відмова від куріння — необхідний профілактичний захід.

## 16.3. ПУХЛИНИ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

### 16.3.1. РАК ЯЄЧКА

**Епідеміологія.** Злоякісні пухлини яєчка становлять 1—3 % всіх злоякісних новоутворень у чоловіків. Найчастіше їх діагностують в осіб віком 30—50 років. Проте бувають як у новонароджених, так і в осіб віком старших 80 років. Останнім десятиріччям помічено підвищення показника захворюваності і смертності від раку яєчка на 30 %. В Україні у 2012 р. зареєстровано 3500 випадків захворювань, що становить 2,4 % серед злоякісних новоутворень у чоловіків.

Найчастіше ці пухлини виникають у чоловіків Шотландії, США (європеїдна раса), Нідерландів, Канади, рідше — Фінляндії, представників негроїдної раси США. У більшості країн світу спостерігається зростання кількості цих захворювань.

Праве яєчко уражується дещо частіше від лівого. Двобічне ураження яєчок буває рідко, становлячи до 2 % усіх випадків. Пухлини можуть з'явитися як синхронно, так і метакронно.

**Етіологію** вивчено мало, проте результати клінічних спостережень і експериментальних досліджень свідчать, що крипторхізм, травма, орхіт, ектопія, гіпоплазія і атрофія яєчок, порушення гормонального балансу організму, псевдогермафродитизм, гідроцеле і доброякісні пухлини можуть стати причиною виникнення новоутворень. У неопущених у калитку яєчках пухлини розвиваються у 20—40 разів частіше, ніж у яєчках, розташованих нормально. Вважають, що вища ретенція яєчка, то більшою є загроза його злоякісного переродження. Доведено, що це пов'язано з гормональними порушеннями в неопущених яєчках, травмуванням їх унаслідок пахвинного крипторхізму, який констатують в анамнезі близько 20 % хворих. Слід враховувати і такі фактори ризику, як грижопластика,



операції з приводу гідроцеле, низведення крипторхованого яєчка. Про значення порушень гормонального балансу може свідчити гінекомастія, передчасне статеве дозрівання, що часто спостерігають у хворих із пухлинами яєчка. Серед факторів ризику виділяють епідемічний паротит, який спричинює атрофію яєчка і асоціюється з розвитком пухлин. Нерідко рак яєчка виникає у ВІЛ-інфікованих чоловіків.

У патогенезі розвитку злоякісних пухлин яєчка суттєве значення має протеїн Р-53. У здорових осіб цей протеїн не визначається. При герміногенних пухлинах яєчка спостерігається гіперекспресія протеїну.

Отже, до передракових захворювань належать крипторхізм, гіпоплазія і атрофія яєчок, гідроцеле, доброякісні пухлини, хронічний орхіт. Особи з перенесеною грижопластикою після операції з приводу гідроцеле або крипторхізму підлягають диспансеризації. Спочатку цим хворим проводять лікування, потім — диспансерне спостереження один раз на 3 міс., щоб здійснити ранню діагностику у разі появи новоутворень.

**Мікроскопічна будова.** Новоутворення яєчка трапляється відносно рідко і відрізняється надзвичайно складною будовою та великим різноманіттям морфологічних форм. Це зумовлено кількістю гістологічних структур, з яких виникають різні мікроскопічні форми пухлини. Згідно з Міжнародною 45-ю морфологічною класифікацією розрізняють такі гістологічні форми:

#### *I. Герміногенні пухлини яєчка:*

##### *а) семінома:*

- сперматогенна семінома;
- апластична семінома;

##### *б) несеміномні пухлини:*

- ембріональний рак;
- тератобластома;
- хоріонепітеліома;
- пухлини жовткового мішка;
- змішані пухлини.

#### *II. Негерміногенні пухлини яєчка:*

##### *а) гонадобластома;*

##### *б) лейдигома;*

##### *в) сертоліома.*

Серед пухлин яєчка у хлопчиків підліткового і чоловіків статевозрілого віку *герміногенні новоутворення* виявляють найчастіше. Вони становлять 92—96 % усіх тестикулярних пухлин, мають тенденцію до раннього і швидкого метастазування, вирізняються значною злоякісністю, тому у пацієнтів з уперше виявленими пухлинами в 1/3 випадків уже є регіонарні та віддалені метастази. Важливо те, що близько 40 % герміногенних пухлин змішані, оскільки вони включають клітинні елементи різних форм тканин.

*Пухлини негерміногенного походження* (гонадобластома, лейдигома, сертоліома) виникають значно рідше, ніж гермінативні, що становить 5—8 % усіх злоякісних пухлин яєчка. Найчастішою є злоякісна рабдоміосаркома. Далі за частотою — злоякісні лімфоми, лейдигома, сертоліома тощо. Проте діагностика негерміногенних злоякісних пухлин яєчка до хірургічного втручання не можлива, якщо не виконується морфологічна верифікація.

*Рабдоміосаркома* — найчастіша негерміногенна злоякісна пухлина яєчка. У дорослих становить 4—7 % усіх злоякісних новоутворень, у дітей — до 15 %. Вона вирізняється високим ступенем злоякісності, що проявляється раннім метастазуванням і швидким ростом. Частіше першими з'являються лімфогенні метастази.

*Лейдигома* становить близько 2 % усіх пухлин яєчка. Утворена з м'яких тканин і клітин Лейдига (гландулоцитів), які секретують андрогени. Серед усіх лейдигом злоякісний варіант — 10—15 %. Пухлина вирізняється значним ступенем агресивності. Злоякісна пухлина метастазує як лімфогенним, так і гематогенним шляхом.

*Сертоліома* — рідкісна пухлина, становить близько 2 % усіх пухлин яєчка. Виникає із клітин суспендоцитів звивистих каналців яєчок. Гормонально активна пухлина, тому ще має назву андробластоми. За ступенем зрілості на ці пухлини припадає 10—15 % серед усіх злоякісних новоутворень.

*Злоякісні лімфоми яєчка.* Із лімфоїдної тканини яєчка розвиваються лімфосаркома, ретикулосаркома і плазмоцитома. Це дуже рідкісні пухлини. Іноді виникають з обох боків. Досить рано генералізуються. Захворювання поширюється переважно гематогенним шляхом з ураженням печінки, шкіри, носоглотки.

*Макроскопічно* злоякісні пухлини яєчка на розрізі мають вигляд щільних часточкових вузлів сірувато-коричневого або строкатого (за наявності елементів хоріонепітеліоми) забарвлення.

*Поширення* новоутворення відбувається шляхом росту первинної пухлини. Остання інфільтрує оболонку органа. Білкова оболонка яєчка певною мірою стримує поширення пухлини. Але надалі пухлина руйнує цей бар'єр, виходить за межі яєчка, інфільтрує калитку, фасції, перетинку калитки, придаток яєчка. Клітинні елементи новоутворення та його комплекси без суттєвих перешкод переходять на складові сім'яного канатика і вільно піднімаються догори аж до внутрішнього кільця пахвинного каналу.

Для більшості злоякісних пухлин яєчка характерне лімфогенне метастазування. Метастази виникають у регіонарних лімфатичних вузлах. Для яєчка регіонарними є абдомінальні, парааортальні, преаортальні, паракавальні та прекавальні, ретрокавальні та ретроаортальні лімфатичні вузли. У 20 % випадків метастази в заочеревинних лімфатичних вузлах бувають двобічними. Бік ураження не враховується. Внутрішньотазові і пахвинні вузли вважаються регіонарними, якщо раніше хворому виконували операції на калитці і в пахвинній ділянці.

При більшості злоякісних пухлин яєчка гематогенні метастази виникають відносно рано і розвиваються в легенях, печінці, мозку, середостінні, ший і надключичній ділянці, рідше — у кістках.

Хоріонепітеліома і пухлини жовткового мішка метастазують гематогенним і лімфогенним шляхом.

### **Клінічна класифікація герміногенних пухлин яєчка за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

Первинну пухлину яєчка (T) класифікують після радикальної орхіектомії. Якщо операцію не виконують, використовують символ T<sub>x</sub>.

Гістологічне диференціювання не визначається. Класифікацію доповнюють рівнем сироваткових пухлинних маркерів АФП, ХГ, ЛДГ.

|          |                                                                                               |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| $pT_0$   | Пухлина <i>in situ</i>                                                                        |
| $pT_1$   | Пухлина уражає яєчко і придатки, немає судинної/лімфатичної інвазії                           |
| $pT_2$   | Пухлина уражає яєчко і придатки, є судинна/лімфатична інвазії або вражена вагінальна оболонка |
| $pT_3$   | Поширення на сім'яний канатик                                                                 |
| $pT_4$   | Поширення на калитку                                                                          |
| $N_1$    | $< 2$ см $pN_1 < 2$ см і $< 5$ вузлів                                                         |
| $N_2$    | або $> 5$ вузлів, або проростання капсули вузла                                               |
| $N_3$    | $> 5$ см $pN_3 > 5$ см                                                                        |
| $M_{1a}$ | Уражені метастазами нерегіональні лімфатичні вузли або тканина легень                         |
| $M_{1b}$ | Інші вісцеральні метастази                                                                    |

## Групування за стадіями

|             |            |           |            |           |
|-------------|------------|-----------|------------|-----------|
| Стадія 0    | $pT_0$     | $N_0$     | $M_0$      | $S_0$     |
| Стадія IA   | $pT_1$     | $N_0$     | $M_0$      | $S_0$     |
| Стадія IB   | $pT_{3-4}$ | $N_0$     | $M_0$      | $S_0$     |
| Стадія IC   | $pT_{1-4}$ | $N_0$     | $M_0$      | $S_{1-3}$ |
| Стадія IIA  | $pT_{1-4}$ | $N_1$     | $M_0$      | $S_{0-1}$ |
| Стадія IIB  | $pT_{1-4}$ | $N_2$     | $M_0$      | $S_{0-1}$ |
| Стадія IIC  | $pT_{1-4}$ | $N_3$     | $M_0$      | $S_{0-1}$ |
| Стадія IIIA | $pT_{1-4}$ | $N_{1-3}$ | $M_{0-1a}$ | $S_2$     |
| Стадія IIIB | $pT_{1-4}$ | $N_{1-3}$ | $M_{0-1a}$ | $S_3$     |
| Стадія IIIC | $pT_{1-4}$ | $N_{1-3}$ | $M_{1b}$   | $S_{0-3}$ |

**Клінічна картина.** На початку розвитку захворювання у хворих відсутні суб'єктивні відчуття і специфічні клінічні прояви. Першою ознакою пухлини є збільшене та ущільнене яєчко, яке спочатку безболісне під час огляду. Надалі виникає незначне відчуття важкості в калитці. У 15 % випадків новоутворення розвивається безсимптомно, що ускладнює діагностику, тому пухлину виявляють з великим запізненням. Унаслідок такого перебігу захворювання часто хворі пізно звертаються по допомогу. Іноді й лікар не надає значення виявленим змінам.

У разі значного збільшення яєчка і поширення пухлини на сім'яний канатик з'являється біль, який може віддавати в нижню кінцівку, поперекову ділянку. Інколи при високо гормонально-активних пухлинах розвиваються вторинні статеві ознаки. При хоріонепітеліомі виникає гінекомастія, при андробластомі настає передчасне статеве дозрівання.

Окрім ретельного обстеження ураженого яєчка необхідно уважно обстежити друге яєчко. З появою сумнівів у затемненій кімнаті проводять діафаноскопію. Якщо обстеженню органа перешкоджає серозна рідина оболонки, спочатку видаляють рідину методом пункції. Тоді пальпація дасть точніше уявлення про первинну пухлину.

У разі локалізації пухлини в пахвинному каналі виявляють припухлість і біль у пахвинній ділянці. У хворих із черевним крипторхізмом новоутворення тривалий час може рости безсимптомно і лише після досягнення значних розмірів пальпуватиметься і супроводжуватиметься ниючим болем у животі. Такі хворі часто звертаються до лікаря з неоперабельною пухлиною.

Під час огляду яєчко за рахунок пухлини щільне, поверхня його гладенька або горбиста. У такому разі розпізнати пухлину неважко. Складніше діагностувати новоутворення, якщо є супутня або симптоматична водянка, що ускладнює пальпацію яєчка. У таких випадках незамінним діагностичним методом є УЗД, яке дає змогу визначити розміри яєчка і характер його тканини (однорідність, гетерогенність). За необхідності виконують пункційну аспірацію вмісту гідроцеле і після цього досліджують яєчко.

Під час обстеження слід звертати увагу на наявність крипторхізму, гіпоспадії, ознак гіпогонадізму, гінекомастії, перенесеної грижопластики. Одно- або двобічна гінекомастія буває наслідком дисгормональних порушень, зумовлених пухлиною. Якщо після видалення яєчка з пухлиною гінекомастія зберігається, це може свідчити про наявність метастазів і вважається прогностично несприятливим чинником.

**Діагностика.** Для раку яєчка велике діагностичне значення має виявлення в сироватці крові хворих *пухлинних маркерів* — ХГ, АФП, ЛДГ, пухлинних ембріоспецифічних антигенів, ізоферментів лужної фосфатази. Це дає можливість уточнити стадію захворювання і зменшити частоту діагностичних помилок з 35 до 14 %. Отримані дані дозволяють виявити приховані метастази, діагностувати доклінічні рецидиви пухлини, контролювати радикальність лімфаденектомії.

Підвищення рівня АФП, ХГ або обох маркерів виявляють у 90 % хворих із несеїномними пухлинами. Слід пам'ятати, що більшість сеїном і близько 10 % несеїномних пухлин яєчка не продукують маркерів, тому значення методу для диференціальної діагностики обмежене. У разі встановленого діагнозу сеїноми наявність маркерів може свідчити про пухлину іншої морфологічної будови, що вимагає додаткового ретельного гістологічного дослідження, від чого залежить подальша тактика лікування. Рівень АФП підвищується при герміногенних пухлинах яєчка і не підвищується при сеїномі. Концентрація ХГ зазвичай підвищується, хоча теж може підвищуватися і при сеїномі.

**Рентгенографічне дослідження** (екскреторна урографія) має важливе значення в діагностиці пухлини яєчка. Воно дає змогу уточнити стадію захворювання, запідозрити наявність позаочеревинних метастазів, уточнити їх локалізацію і розміри.

Використання сучасного УЗД дає змогу діагностувати пухлини яєчка і його придатка розмірами до 2 мм. Чутливість методу становить 100 %. На знімках УЗД сеїномні новоутворення з чіткими контурами, гіпоехогенного характеру. Герміногенні несеїномні новоутворення можуть мати ізо-, гіпо- або гіперехогенний характер, нерідко виявляються кістозні утворення з кальцинатами.

УЗД, КТ і МРТ — основні методи діагностики, за допомогою яких визначають регіонарні та віддалені метастази в органах таза, заочеревинному просторі, черевній та грудній порожнинах. Метастази в грудній порожнині ще виявляють шляхом рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Питання про використання пункційної біопсії залишається відкритим. Одні автори, щоб уточнити діагноз і провести диференціальну діагностику з добро-

якісними пухлинами й іншими непухлинними захворюваннями, пропонують тонкогілкову біопсію з цитологічним дослідженням пунктату. Проте більшість науковців вважають, що це дослідження може спричинити дисемінацію пухлини і що в багатьох випадках пункція дає псевдонегативні результати. Тому, на їхню думку, пункція неприпустима. Деякі дослідники вважають, що за необхідності може бути виконана відкрита експрес-біопсія.

**Диференціальну діагностику** раку яєчка проводять із гострим неспецифічним і гранулематозним орхітом, туберкульозним і бруцельозним орхіепідідимітом, сифілітичним ураженням яєчка. Рак яєчка необхідно диференціювати від гострого та хронічного епідідиміту, гідроцеле, сперматоцеле, гематоцеле.

Після виключення запального процесу і визначення пухлини досліджують її морфологічну форму. Доцільно провести субопераційну біопсію в умовах операційної. Спочатку розкривають пахвинний канал, підтягують в рану яєчко з пухлиною і беруть пунктат для біопсії. Після чого яєчко занурюють на його місце в калитку. Виконують термінове цитологічне дослідження взятого пунктату. За наявності злоякісного новоутворення одразу ж проводять радикальну орхіепідидимектомію.

**Лікування** пухлин яєчка залежить від стадії процесу і значною мірою від морфологічної структури новоутворення. Воно має бути комбінованим або комплексним і включати орхіфунікулектомію, спеціальну медикаментозну та променеву терапію.

**Хірургічне лікування.** Основним методом лікування раку яєчка є орхіфунікулектомія, під час якої видаляють яєчко, його придаток і сім'яний канатик. Хірургічне втручання необхідно починати з відкриття пахвинного каналу. Потім виділяють увесь сім'яний канатик до внутрішнього отвору пахвинного каналу і проводять високу орхіфунікулектомію. Надалі виконують заочеревинну лімфаденектомію, за допомогою якої визначають метастази в лімфатичних вузлах. Доведено, що у пацієнтів з пухлиною T<sub>1</sub> у заочеревинних лімфатичних вузлах нерідко вже є метастази.

При непоширених стадіях анапластичної семіноми, яка вирізняється значною злоякісністю, лікування починають з орхіфунікулектомії, продовжуючи регіонарною лімфаденектомією. Спермацитну семіному непоширеної стадії теж лікують спочатку хірургічним методом. Оскільки семінома високочутлива до променевої та медикаментозної терапії, хворим із I і II стадіями процесу на ділянку видаленого яєчка проводять променеву терапію заочеревинних і пахвинно-клубових лімфатичних вузлів разовою дозою 1,8—2 Гр і сумарною дозою 25—30 Гр. Проте цим заходом не можна гарантувати відсутність метастазів далі від ділянок опромінення. Також не можна повністю виключити наявність у пухлині домішок несеміномних елементів, що погіршує ефективність променевої терапії і прогноз.

**Хіміотерапія.** Лікування метастатичних пухлин яєчка здійснюють хіміотерапевтичним методом. Вибір схеми хіміопрепаратів залежить від прогностичних факторів. У разі несприятливих прогностичних факторів призначають схему ВЕР (блеоміцин + етопозид + цисплатин, або платамін) або РЕІ (цисплатин + етопозид + іфосфамід) системно в кількості 4 курсів. Хворим із помірним прогнозом проводять 4 курси тих самих схем (ВЕР). У разі сприятливих прогностичних факторів доцільно провести 3 курси схеми ВЕР або 4 курси за схемою (цисплатин + етопозид).

При поширених семіномах з регіонарними і віддаленими метастазами більш ефективною є хіміотерапія з подальшим опроміненням ділянки резидуальної пух-

лини. Це дає можливість досягти 5-річної виживаності 71 % пацієнтів. Ефективність монохіміотерапії значно поступається поліхіміотерапії, тому нині монотерапію майже не використовують. При поширених формах семіноми для поліхіміотерапії використовують карбоплатин, етопозид, цисплатин, блеоміцин, вінбластин, дактиноміцин, іфосфамід. Ці препарати впливають як на семіному, так і на злоякісні пухлини несеміномного характеру.

У хворих із несеміномними пухлинами стадії  $T_{1-2}$  тактика лікування найскладніша і дискусабельна. Лікування починають з високої орхіфунікулектомії. Надалі необхідно проводити щомісячний ретельний моніторинг (визначення пухлинних маркерів, рентгенографію легень, УЗД печінки і заочеревинних лімфатичних вузлів). При нормальних показниках маркерів хворі можуть залишатися під диспансерним спостереженням без призначення поліхіміотерапії. Якщо такий моніторинг неможливий, потрібно виконувати черезочеревинну лімфаденектомію, яка в цьому разі є діагностичною і лікувальною процедурою.

При стадії  $T_2$  методами лікування є поліхіміотерапія або черзочеревинна лімфаденектомія. Якщо у видалених лімфатичних вузлах патоморфологічно виявляють метастази, проводять 3—4 курси поліхіміотерапії.

Хворим із несеміномними новоутвореннями (крім хоріонкарциноми) I—III стадій виконують орхіфунікулектомію та допоміжну поліхіміотерапію за стандартними схемами. Хворим із несеміномними пухлинами яєчка ІА—В стадій з підвищеним рівнем маркерів показані 3—4 курси ад'ювантної поліхіміотерапії.

Лікування хворих із негерміногенними пухлинами починають стандартно з радикальної орхіфунікулектомії. Після термінового визначення патологічної форми пухлини під час операції коригують обсяг хірургічного втручання, а надалі — тактику консервативного лікування.

**Променева терапія.** Клітини семіноми високочутливі до променевої терапії. Тому хворим навіть із I стадією захворювання необхідно призначати ад'ювантну телегамматерапію на лімфатичні вузли парааортальної ділянки. СВД при такій стадії становить до 30 Гр. При пухлинах ІА—В стадії така лікарська тактика зберігається, СВД — до 35 Гр на іпсилатеральні парааортальні лімфатичні вузли.

Лікування лімфом починають з оперативного втручання і термінової верифікації діагнозу. Обов'язково проводять променеве і хіміотерапевтичне лікування за схемами, наведеними у відповідному розділі лімфом.

Хворим із невидаленими метастазами раку яєчка призначають поліхіміотерапію. Досягши повної ремісії, цих хворих залишають під диспансерним спостереженням. Якщо досягнуто часткової регресії, можна спробувати хірургічно видалити резидуальну пухлину.

**Профілактика** злоякісних пухлин яєчка досягається шляхом запобігання травматичним ушкодженням органів калитки, а також своєчасною хірургічною корекцією крипторхізму.

**Прогноз.** При семіномі I стадії до 95—100 % хворих можуть бути виліковані. У хворих з II стадією одужання можливе у 80—90 % випадків, у 70—80 % хворих із III стадією процесу можна досягти тривалої ремісії. Прогноз значно погіршується, якщо пухлинні маркери є високими. При метастазах у заочеревинних лімфатичних вузлах можна досягти повної ремісії лише у 50 % хворих. У зв'язку з негативним впливом хіміо- і променевої терапії на сперматогенну функцію здорового яєчка хворі повинні дотримуватися бар'єрної контрацепції під час лікування

і ще 12—18 міс. після його завершення. Дружинам хворих у цей період потрібно утримуватися від зачаття.

**Моніторинг.** Хворі з пухлиною яєчка підлягають пожиттєвому диспансерному спостереженню. На диспансерному обліку мають перебувати особи, що належать до групи підвищеного ризику: хворі на крипторхізм, з атрофією і гіпертрофією яєчка, з різними формами псевдогермафродитизму, аномаліями яєчка, з єдиним контрлатеральним яєчком після орхідектомії з приводу раку.

### 16.3.2. РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Епідеміологія.** Рак передміхурової залози (РПМЗ) — одне з найпоширеніших захворювань у світі, яке часто діагностують у чоловіків літнього віку. У низці країн світу у структурі онкологічних захворювань РПМЗ займає 2-е—3-тє місце після раку легень і шлунка. Щороку в світі виявляють до 400 тис. випадків РПМЗ. За даними американських дослідників, РПМЗ становить 23 % усіх онкологічних захворювань у чоловіків і 67,9 % усіх онкоурологічних захворювань. У США він посідає 1-е місце серед онкопатологій у чоловіків і є причиною смерті 13 % із них. Частота захворювань на РПМЗ неухильно підвищується в США, Росії, країнах Західної Європи. У США в 1996 р. виявлено 317 тис. захворілих, померли — 41 400. У Росії захворюваність на РПМЗ зайняла 7—8-е місце і в 2001 р. становила 6 на 100 тис. населення. За темпами підвищення показника захворюваності РПМЗ займає 1-е місце. Кількість виявлених випадків досягла 12 600. Особливістю раку передміхурової залози в Росії і країнах СНД є пізня діагностика, коли пухлину переважно виявляють у III—IV стадіях.

В Україні у 2012 р. серед виявлених хворих на РПМЗ I—II стадію діагностовано у 44,4 % випадків, III — у 33 %, IV — у 19,1 %. Пізня діагностика РПМЗ пов'язана з неадекватними заходами щодо ранньої діагностики. В Україні захворюваність на РПМЗ посідає 4-е місце серед онкозахворювань і цей показник продовжує поступово підвищуватися. Показник смертності від цієї патології в тому самому році становив 14,1 випадку на 100 тис. населення.

Серед областей України частота діагностики РПМЗ різноманітна. Найвищі показники захворюваності спостерігаються у Миколаївській, Херсонській і Вінницькій областях та м. Києві, досягаючи 33—46 на 100 тис. чоловічого населення. Нижчі показники у Закарпатській, Рівненській та Луганській областях — 15—18 ‰. Імовірність розвитку мікроскопічного РПМЗ протягом життя становить 30 %, а імовірність летального наслідку — 3 %.

У зв'язку з впровадженням нових діагностичних методик в обстеженні хворих (ПСА-скринінг, УЗД, цілеспрямовані профілактичні огляди) останніми роками покращилася діагностика пухлинного процесу в ранніх стадіях. Часті операції з видалення доброякісної гіперплазії залози сприяють видаленню локальних (безсимптомних) форм злоякісних пухлин.

На РПМЗ хворіють чоловіки віком від 50 до 70 років. Серед жителів багатьох держав він становить 4—5 % усіх злоякісних новоутворень або близько 12 % злоякісних пухлин у чоловіків. Доведено, що майже 50 % осіб чоловічої статі віком понад 80 років мають верифікований РПМЗ. Тільки близько третини із них мають клінічні прояви захворювання. У 20 % випадків перебіг раку прихований, без

клінічних проявів. Як причина смерті від злоякісних новоутворень серед чоловіків РПМЗ займає в багатьох країнах світу 2-е—3-є місце.

Локалізація ракової пухлини в передміхуровій залозі буває різною. У 70 % випадків РПЗ виникає на периферії залози, рідше — у центральному відділі (10—15 %). Найчастіше (50—55 %) новоутворення локалізується в задній частці, що прилягає до прямої кишки, рідше — у бічних частках (близько 40 %) і зовсім рідко — у передньому відділі (близько 5 %).

Нерідко пухлинні вогнища виникають мультицентрично, що пов'язано з наявністю в самій залозі кількох ділянок пухлинного поля. Окремі пухлинні вогнища можуть бути різного розміру і різних фаз розвитку, що залежить від неодночасного виникнення.

Для РПМЗ характерний розвиток полінеоплазії. Серед усіх виявлених пухлин на неоплазію припадає 2,5 % випадків. У хворих на РПМЗ полінеоплазія виникає значно частіше — у 5—20 % випадків. Полінеоплазія РПМЗ буває синхронною та метакронною. Остання спостерігається частіше.

Нерідко серед РПМЗ реєструють латентний рак. Діагностують його в осіб віком понад 60 років. Новоутворення в латентному стані може перебувати від кількох місяців до 5—8 років і навіть більше. Така форма раку з'являється, коли пухлина досягає об'єму 0,5 см<sup>3</sup>. У такому разі захворювання потребує спеціального лікування. Морфологічно це вогнище розміром 0,5—1,5 см, локалізується переважно в периферичних відділах залози під капсулою. На розрізі має гомогенну будову сірувато-жовтого кольору. Гістологічно латентний рак представлений диференційованими формами типу світлоклітинного, тубулоальвеолярного або темноклітинного раку. Латентний рак відрізняється від клінічно активної форми менш вираженим ступенем анаплазії. Іноді гістологічно латентний рак важко диференціювати від передракових станів.

За гістогенезом пухлини передміхурової залози поділяють на епітеліальні та неепітеліальні, за ступенем зрілості клітинних елементів — на зрілі (доброякісні) і незрілі (злоякісні).

Найчастіше в залозі розвиваються ракові пухлини, що виникають з ацинусів залози і їхніх вивідних проток. Ці пухлини становлять близько 92—95 % усіх злоякісних новоутворень передміхурової залози. Близько 5 % злоякісних пухлин передміхурової залози — мезенхімальні пухлини, утворені зі стромальних елементів.

У передміхуровій залозі діагностують, хоча й рідко, вторинні новоутворення. Це метастази з органів, які потрапляють у залозу кровотоком. До залози заносяться метастази раку легень, меланоми та ін. До вторинного раку передміхурової залози належать ті новоутворення, що проростають у залозу із прилеглих органів. Це перш за все рак сечового міхура, рак простатичної частини сечівника, сім'яних пухирців і прямої кишки.

Етіологія і патогенез РПМЗ досконало не вивчені. Результати клінічних спостережень і експериментальних досліджень переконують, що захворювання виникає внаслідок порушення гормональної діяльності організму, пов'язаного зі змінами в гіпоталамо-гіпофізарній системі, внаслідок якісних змін гормонотворення в надниркових залозах і яєчках. Певне значення мають такі фактори ризику розвитку захворювання, як харчування, надмірна сексуальна активність, вірусні та венеричні захворювання, хронічний простатит, тютюнопаління тощо. Останнім часом багато дослідників у малігнізації клітин надають великого значення



генетичним факторам і змінам генетичної інформації. Ризик виникнення РПМЗ залежить від расової приналежності. Так, у США РПМЗ частіше виникає у афроамериканців.

До передракових станів належать проліферативна нодозна гіперплазія, атрофія залози, розростання атипового епітелію, аденоматозні і солідні структури, простатична інтраепітеліальна неоплазія I, II і III стадії, склерозивний аденоз. Окремі автори мають різні погляди на частоту виникнення раку з гіперплазії передміхурової залози. Одні вважають, що злаякісна трансформація відбувається часто і гіперплазія передміхурової залози є облігатним передраком. Інші відкидають таку можливість. Ще інші допускають нечасте виникнення пухлини з гіперплазованого аденоматозного вогнища.

На розвиток РПМЗ впливають генетичні (внутрішні) фактори та зовнішні чинники. Внутрішні фактори за кількістю та значенням переважають. До них належать близькі родинні зв'язки з особами, які хворіли на РПМЗ, а також генетичні особливості адренорецепторів. Гени, відповідальні за розвиток адренорецепторів, локалізуються на X-хромосомі і вирізняються поліморфізмом. Видалення адренорецепторних генів та збільшення CAG-послідовностей супроводжується зменшенням активності адренорецепторів та їх афінітету для андрогенів. Такі функціональні особливості адренорецепторів забезпечують протективну канцерогенну дію. Підвищення афінітету коротких адренорецепторів спричинює хронічну андрогенну стимуляцію та підвищує ризик розвитку РПМЗ. Саме особливостями адренорецепторних генів пояснюється значна захворюваність на РПМЗ серед афроамериканців, шведів, деяких інших народів.

У хворих на РПМЗ виявлено гіперекспресію двох генів: один локалізований на хромосомі 1 (HPC1), а другий — на хромосомі X (HPCX). Нерідко спостерігаються мутації генів на хромосомах 8p, 9p, 10p, 16q. Мутація гена-супресора пухлинного росту p53 також має велике значення, тому що посилюється ангіогенез у ракових пухлинах з аномальними генами.

Порушення метаболізму вітаміну D, збільшення в крові інсуліноподібного фактора росту теж відіграють важливу роль у розвитку РПМЗ. Зовнішніми факторами ризику є ожиріння, вплив радіації, пестицидів, підвищений рівень кадмію в харчових продуктах та інших канцерогенів.

Підвищує ризик виникнення РПМЗ у чоловіків віком понад 50 років несприятлива спадковість щодо цього захворювання, високий рівень сироваткового тестостерону, уживання надмірно жирної їжі, хронічний простатит, проживання на території з високим показником захворюваності на РПМЗ.

Вітамін А дає антиканцерогенний ефект, тому для профілактики необхідно вживати достатню кількість фруктів та овочів з каротином. Подібну дію справляють вітаміни D та E, мікроелементи і фітоестрогени. Тому чоловікам з високим ризиком захворювання на РПМЗ для профілактики необхідно призначати біологічно активні харчові продукти або препарати.

Крім внутрішніх і зовнішніх факторів ризику розвитку РПМЗ велике значення мають і передракові стани, серед яких бувають як облігатні, так і факультативні захворювання.

Серед зрілих епітеліальних новоутворень найчастіше діагностують **аденому** передміхурової залози, утворену зі зрілих залозистих клітин органа.

Макроскопічно пухлина округлої або овальної форми розміром від кількох міліметрів до 2—3 см. Рідко може досягати великих розмірів, має гладеньку поверхню, м'яку консистенцію, еластична. Такі пухлини бувають поодинокими або множинними. Локалізується аденома в тканині передміхурової залози, розвивається із периуретральних залоз, має вигляд вузла. Частіше виникає в осіб віком 60—70 років.

Клінічні прояви аденоми передміхурової залози проявляються рідко. Це пояснюється тим, що вона не досягає великих розмірів і не проявляє ознак свого існування. Нерідко аденома існує паралельно з гіперплазією і клінічно проявляється ознаками вузлової гіперплазії. Загалом клінічні симптоми збігаються з клінічними ознаками доброякісної гіперплазії. Пальцеве ректальне дослідження дає можливість виявити новоутворення, якщо воно досягло відповідних розмірів. Ефективною буває і пункційна біопсія.

Діагноз встановлюють за допомогою УЗД. На сонограмі видно чітке кругле новоутворення, у якому можуть спостерігатися і кістоподібні камери.

Лікування аденоми хірургічне. Проводять вишування пухлини за умови точного визначення доброякісності аденоми і наявності одного вузла. При великих аденомах та підозрілих щодо малігнізації пухлинах виконують простатектомію.

**Доброякісна гіперплазія** передміхурової залози характеризується надмірним продукуванням тканинних елементів, їх гіпертрофією та збільшенням розмірів передміхурової залози. Такий процес відбувається в епітеліальних і стромальних клітинних елементах залози. Статеві гормони (естрогени й андрогени) впливають на фактори росту, а останні призводять до гіперплазії та гіпертрофії епітеліальних клітин органа. Доброякісна гіперплазія виникає у чоловіків віком понад 40 років. З віком частота доброякісної гіперплазії передміхурової залози значно збільшується і після 80 років її діагностують майже у 90 % чоловіків.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози призводить до поступового стиснення сечівника, утруднення відтоку сечі аж до повного припинення сечовиділення. Сечовипускання стає частішим, позиви до сечовипускання теж частішають, особливо вночі.

Під час пальцевого дослідження передміхурової залози через пряму кишку виявляють збільшення залози, зміну її консистенції, згладженість серединної борозни. Збільшуватися може весь орган, його половина або окрема частка. Об'єктивні ознаки захворювання доброякісної гіперплазії передміхурової залози збігаються із симптомами раку залози. Для діагностики доброякісної гіперплазії необхідно провести спеціальні дослідження. Визначають кількість залишкової сечі, проводять УЗД залози, ескреторну урографію, досліджують уродинаміку, уретроцистоскопію.

За допомогою лабораторних методів дослідження необхідно визначити стан нирок (за кількістю креатиніну у сечовині в крові), ПСА сироватки крові (у нормі — 4—6 нг/мл, при доброякісній гіперплазії збільшується до 12). Корисними можуть бути такі методи дослідження, як ретроградна уретрографія, профілометрія сечівника, мікційна цистоуретрографія, електроміографія сфінктера сечівника, поліцистометрографія.

Лікування доброякісної гіперплазії залози проводить загальний уролог. Використовують консервативну (медикаментозну) терапію та хірургічні втручання.

Найефективнішим та найрадикальнішим у лікуванні гіперплазії є хірургічне втручання. У хворих із помірним збільшенням залози виконують найменш трав-

мувальну операцію — трансуретральну резекцію передміхурової залози. У разі великих розмірів гіперплазованої залози виконують відкриту аденомектомію.

Підозра на рак і виражений процес у залозі є протипоказаннями до медикаментозної терапії.

Останіми роками розроблено новий напрям у лікарській тактиці під назвою «обережне очікування», яке передбачає активне лікування та періодичне диспансерне спостереження урологом за динамікою процесу. Важливим компонентом спостереження повинна бути профілактика та рання діагностика можливого злоякісного процесу. А тому до обсягу диспансерного обстеження повинні входити методи раннього виявлення злоякісного новоутворення (пальцеве ректальне дослідження, визначення рівня ПСА, УЗД органів малого тазу, КТ або МРТ за потреби).

Нерідко в передміхуровій залозі виникає *аденоматозна атипична гіперплазія*, яка характеризується локалізованою проліферацією дрібних залоз. Особливість полягає у тому, що її іноді сприймають за аденокарциному, тим більше, що виявляють після трансуретральної резекції в мікропрепаратах у 20 % випадків. Після простатектомії з приводу раку аденоматозну гіперплазію зі злоякісною пухлиною діагностують у 30 % пацієнтів і нерідко сприймають за рецидив злоякісної пухлини.

*Блакитний невус* — доброякісна пухлина, утворена з дендритних меланоцитів меланоутворювальної тканини. Такі невуси в передміхуровій залозі трапляються дуже рідко.

Блакитний невус клінічно себе майже не проявляє. Виявляють його здебільшого випадково під час трепанобіопсії або в секційному матеріалі. Тому вважається, що насправді таке новоутворення з'являється частіше, ніж його діагностують.

**Макроскопічно** РПМЗ — це пухлина, утворена дуже щільною волокнистою тканиною з гомогенними, неправильної форми включеннями білого або сірувато-жовтого забарвлення. Її розріз супроводжується хрускотом. Розмір пухлини коливається від кількох міліметрів до декількох сантиметрів, вона може бути поодиноким або множинним, локалізується в одній або в обох половинах залози.

Ракова пухлина розвивається з власної залозистої тканини передміхурової залози. Росте у вигляді вузла, здебільшого ближче до капсули, може бути конусоподібної форми з верхівкою, спрямованою до центру, а основою — до капсули.

**Мікроскопічно** будова РПЗ дуже різноманітна. Часто в межах однієї пухлини трапляються різні гістологічні варіанти.

Ракові пухлини залози розвиваються з двох типів простатичних клітин — залозистого епітелію ацинарної частини та перехідно-клітинного епітелію дистальної частини вивідних проток. У процесі розвитку новоутворення епітелій може метаблізувати в перехідноклітинний рак та аденокарциному, а перехідноклітинний епітелій метастазує в залозисту та плоскоепітеліальну карциному. Отже, в передміхуровій залозі утворюються різні форми пухлин.

РПМЗ виникає із власних залозистих тканин, а тому найчастішою гістологічною формою РПМЗ є аденокарцинома різного ступеня диференціювання клітин.

*Ацинарна аденокарцинома* розвивається з клітин секреторного епітелію передміхурової залози і вирізняється значною гетерогенністю. Серед гістологічних форм є найчастішою формою і становить 90—95 % усіх злоякісних пухлин.

*Простатична інтраепітеліальна неоплазія (ПІН)* практично є дисплазією епітелію передміхурової залози і її передраковою патологією або *cancer in situ*.

Вираженість неоплазії буває різною і оцінюється трьома ступенями змін. ПІН високого ступеня характеризується однорідними морфологічними змінами, низький ступінь змін ПІН — вираженішими поліморфними змінами секретуючих клітин, ядер і ядерцес.

Дисплазія І стадії відповідає значенню ПІН низького ступеня, дисплазія II—III і *cancer in situ* — ПІН високого ступеня.

Діагностувати ПІН методом пальцевого дослідження, визначення ПСА або УЗД неможливо. Виявляють за допомогою морфологічного дослідження матеріалу пухлини, отриманого шляхом пункційної біопсії.

*Протокова аденокарцинома* утворюється з епітелію проток, представлена великими залозами з папілярними та криброзними структурами, які вистелені високими циліндричними клітинами.

*Уротеліальна карцинома* передміхурової залози (перехідноклітинна карцинома) подібна до перехідноклітинної пухлини сечового міхура. Трапляється рідко, становить до 3—4 % усіх випадків карциноми залози. Пухлина нечутлива до гормональної терапії, прогноз після лікування несприятливий. Використовуючи імуногістохімічне дослідження пухлини, виявляють експресію цитокератину 7. Гормональні рецептори до андрогенів, естрогенів, прогестерону негативні. Реакція з антитілами до ПСА та простатичної кислої фосфатази (ПКФ) слабкопозитивна.

*Аденоакантома* (залозисто-плоскоклітинна карцинома) трапляється рідко, становить до 1 % випадків. Гістологічно побудована із залозистого і плоскоклітинного компонентів. Пухлина малочутлива до хіміотерапевтичного і гормонального лікування.

*Базальноклітинна карцинома* утворена з базальних клітин передміхурової залози. Трапляється досить рідко. У клітинах відсутні рецептори до андрогенів, тому ця пухлина резистентна до антиандрогенної терапії.

Вважається, що ракова пухлина передміхурової залози складається з трьох популяцій клітин, що має важливе значення для прогнозу і лікування:

- андрогензалежні клітини, для розвитку яких потрібна андрогенна стимуляція;
- андрогенчутливі клітини — гинуть за відсутності андрогенів, але їх ріст при цьому суттєво сповільнюється;
- андрогенонезалежні клітини — для їх росту не потрібні андрогени.

Строма передміхурової залози утворена сполучною тканиною з колагеновими, ретикулярними, еластичними волокнами та гладком'язовими клітинами. Може містити меланоцити і лімфоцити.

**Поширення.** Поширюється РПМЗ шляхом інфільтративного росту, лімфогенно і гематогенно. Загалом РПМЗ належить до високотоксичних форм, швидко прогресує, рано метастазує і відносно рано проростає в прилеглі органи. Проте такий перебіг не є стандартом розвитку процесу.

Ракова пухлина передміхурової залози легко поширюється в усіх напрямках шляхом інфільтративного росту. Через апоневроз Денонвілляє ракова пухлина згодом проникає в пряму кишку. У третини хворих новоутворення проростає у лімфатичні судини і не корелює з виявленням метастазів у лімфатичних вузлах. Периневральне поширення пухлин передміхурової залози спостерігається досить часто (75—85 %), що пояснюється незначним опором нервових тканин пухлині.

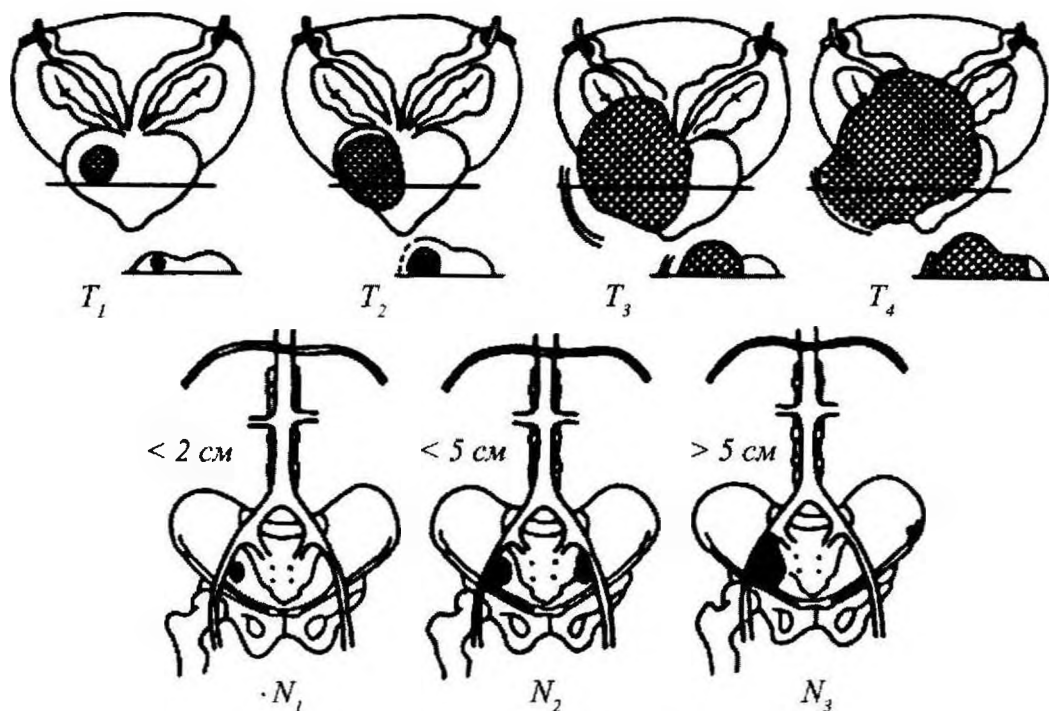
Для клінічно значущого раку характерні більші розміри пухлини, прорив базальної мембрани і деструкція м'язових та еластичних волокон.

Важливо визначити об'єм пухлинної маси при РПМЗ за ступенями тяжкості: I — до 1 см<sup>3</sup>, II — від 1 до 5 см<sup>3</sup>, III — об'єм понад 5 см<sup>3</sup>.

**Метастазування.** РПМЗ, як і інші злоякісні пухлини, метастазує лімфогенно і гематогенно. Лімфогенне метастазування починається тоді, коли пухлина проростає в гіпогастральні і обтураторні лімфатичні вузли. Надалі уражуються зовнішні та загальні клубові, пресакральні лімфатичні вузли. Лімфогенне метастазування відбувається пізніше від гематогенного і спостерігається у 30—35 % нововиявлених хворих. Розвиток їх відбувається переважно в клубових і парааортальних лімфатичних вузлах. Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли таза, розташовані нижче від біфуркації загальних клубових артерій.

Для пухлини передміхурової залози характерне поширення гематогенним шляхом. Іноді віддалені метастази дають про себе знати раніше, ніж первинна пухлина, що характерно для гематогенних метастазів. Гематогенне поширення пухлинного процесу відбувається артеріальним шляхом і призводить до виникнення метастазів у кістках таза, хребта, ребрах тощо. Більшість (близько 90 %) кісткових метастазів мають остеогенний характер на відміну від кісткових метастазів інших органів переважно остеолітичного характеру. Остеолітичні метастази при РПМЗ — рідкісне явище. Іноді метастази можуть бути змішаного характеру. Гематогенні метастази в легенях, печінці, інших органах спостерігаються значно рідше порівняно з кістковими.

Анатомічну класифікацію стадій РПМЗ показано на мал. 20.



Мал. 20. Анатомічна класифікація стадій раку передміхурової залози

# Класифікація раку передміхурової залози за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

## Правила класифікації

Класифікація застосовується тільки для аденокарциноми. Перехідноклітинна карцинома передміхурової залози класифікується як пухлина сечівника. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

## Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами передміхурової залози є лімфатичні вузли малого таза, розташовані нижче від біфуркації загальних клубових артерій. Категорія N не залежить від локалізації регіонарних метастазів.

## G — Гістопатологічне диференціювання

- G<sub>x</sub> — Ступінь диференціювання не може бути встановлений
- G<sub>1</sub> — Високий ступінь диференціювання, легка анаплазія (Gleason 2—4)
- G<sub>2</sub> — Середній ступінь диференціювання, середня анаплазія (Gleason 5—6)
- G<sub>3-4</sub> — Низький ступінь диференціювання або недиференційовані пухлини, виражена анаплазія (Gleason 7—10)

|                 |                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T <sub>1</sub>  | Пухлина не пальпується, не проглядається                                                                                     |
| T <sub>1a</sub> | Менша ніж 5 %                                                                                                                |
| T <sub>1b</sub> | Більша ніж 5 %                                                                                                               |
| T <sub>1c</sub> | Виявляється при голковій біопсії                                                                                             |
| T <sub>2</sub>  | Обмежена залозою                                                                                                             |
| T <sub>2a</sub> | Охоплено менше ніж половину частки                                                                                           |
| T <sub>2b</sub> | Охоплено більше ніж половину частки                                                                                          |
| T <sub>2c</sub> | Охоплено обидві частки                                                                                                       |
| T <sub>3</sub>  | Поширюється за межі капсули                                                                                                  |
| T <sub>3a</sub> | Поширена екстракапсулярно                                                                                                    |
| T <sub>3b</sub> | Уражені сім'яні пухирці (один пухирець)                                                                                      |
| T <sub>4</sub>  | Нерухома або поширюється на прилеглі структури: шийку сечового міхура, зовнішній сфінктер, пряму кишку, леватор, стінки таза |
| N <sub>1</sub>  | Охоплює регіонарні лімфатичні вузли                                                                                          |
| M <sub>1a</sub> | Охоплює нерегіонарні лімфатичні вузли                                                                                        |
| M <sub>1b</sub> | Охоплює кістки                                                                                                               |
| M <sub>1c</sub> | Інших локалізацій                                                                                                            |

## Групування за стадіями

|           |                 |                |                |                                                  |
|-----------|-----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------|
| Стадія I  | T <sub>1a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> | G <sub>1</sub>                                   |
| Стадія II | T <sub>1a</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> | G <sub>2</sub> , G <sub>3</sub> , G <sub>4</sub> |
|           | T <sub>1b</sub> | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> | Будь-яка G                                       |

|            |            |            |       |            |
|------------|------------|------------|-------|------------|
|            | $T_{1c}$   | $N_0$      | $M_0$ | Будь-яка G |
|            | $T_1$      | $N_0$      | $M_0$ | Будь-яка G |
|            | $T_2$      | $N_0$      | $M_0$ | Будь-яка G |
| Стадія III | $T_3$      | $N_0$      | $M_0$ | Будь-яка G |
| Стадія IV  | $T_4$      | $N_0$      | $M_0$ | Будь-яка G |
|            | Будь-яка T | $N_1$      | $M_0$ | Будь-яка G |
|            | Будь-яка T | Будь-яка N | $M_1$ | Будь-яка G |

**Клінічна картина РПМЗ** у ранній стадії характеризується безсимптомним перебігом і різноманітною, але не патогномонічною симптоматикою, навіть у пізній стадії розвитку пухлини. Спочатку перебіг хвороби не має суб'єктивних відчуттів і об'єктивних проявів. Тому виділити ранні симптоми хвороби неможливо. Перші клінічні прояви РПМЗ можуть з'являтися при поширеному процесі.

Збираючи анамнез, можна зафіксувати, що у хворих наростає загальна слабкість, знижується працездатність, збільшується блідість шкіри, прогресує схуднення, що є ознаками ракової інтоксикації. Першими ознаками РПМЗ бувають відчуття дискомфорту в промежині, які поступово переходять у больовий синдром, часті нічні позиви до сечовипускання, які спочатку турбують по 2—3—5 разів на ніч, надалі частота їх значно збільшується — до 10—20 і більше разів на ніч. Пізніше може з'явитися кров у сечі.

Під час огляду живота звертають увагу на розміри печінки і нирок. Збільшення нирки дає можливість визначити порушення спорожнення чашечко-мискової системи, що спостерігається при гідронефрозі. Звертають увагу на надлобкову ділянку, де зрідка можна виявити збільшений сечовий міхур. Останній часто буває переповненим сечею через обструкцію сечівника.

Під час об'єктивного обстеження можна виявити стовщення та деформацію кісток, уражених метастазами, що спостерігається у разі поширеної пухлини. Такі зміни бувають у ділянках таза, хребта, ребер.

Пізніше у таких хворих під час пальпації передміхурової залози знаходять одну або кілька обмежених ділянок ущільнення в одній або обох частках, біля верхівки, в основі або в центрі залози, по периферії або за ходом міжчасткової борозни. За допомогою пальцевого ректального дослідження передміхурової залози виявляють порушення структури від поодиноких невеликих вузлів до пухлини всього органа. Консистенція пухлини спостерігається від невеликої до дерев'янистої щільності. Поверхня ураженої залози горбиста, стінка прямої кишки нерідко спаяна із залозою, а іноді включена до конгломерату, який поширюється на прилеглі тканини і стінки малої миски.

Спочатку слизова оболонка стінки прямої кишки над пухлиною рухома, а у хворих із пухлиною стадії  $T_4$  новоутворення пальпується у вигляді щільного конгломерату, спаяного з прилеглими тканинами та стінками малого таза. Проростання пухлини в сім'яні пухирці надає пухлині форми рогів корови. Обережно проводячи пальцем по слизовій оболонці прямої кишки над пухлиною, іноді можна відчутти звук за типом «хрускоту снігу».

Поступовий ріст пухлини передміхурової залози призводить до компресії простатичного відділу сечівника і, як наслідок, до хронічної часткової, а потім і пов-

ної затримки сечі. Компресія сечівника і затримка сечі в сечовому міхурі спричинюють відповідні зміни у верхніх сечових шляхах (сечоводах, нирках) у вигляді порушення уродинаміки з відповідними клінічними проявами.

Досвід показує, що у чоловіків віком понад 50 років РПМЗ виявляють у 8—22 % випадків під час профілактичних оглядів. Важливо, що захворювання діагностують у разі безсимптомного перебігу і в ранній стадії. З часом пухлинні вузли зливаються між собою, уражують одну або обидві частки залози, проростають капсулу, переходять на прилеглі тканини й органи. Контури залози уже не визначають, рогоподібна пухлина переходить на сім'яні пухирці, консистенція стає щільною, дерев'янистою, а залоза — обмежено рухомою або повністю нерухомою.

Майже у 50 % хворих з'являються дизуричні явища — часті позиви до сечовипускання, особливо у нічний час (ніктурія). Сечовипускання стає утрудненим, струмінь сечі млявим, тонким, переривчастим, іноді краплями, з'являється залишкова сеча в міхурі.

Частим симптомом РПМЗ є біль у промежині, крижах, ділянці відхідника, іноді в лобковій, поперековій і пахвинній ділянках. У разі проростання пухлини в сечовий міхур виникає венозний застій, при великих новоутвореннях можлива гематурія. У разі поширення на сечоводи пухлина їхній просвіт, що призводить до порушення уродинаміки. З часом розвиваються симптоми хронічного пієло-нефриту, ХНН, виражена інтоксикація.

Для РПМЗ характерним є раннє гематогенне метастазування, насамперед у тазові і крижову кістки, у поперекові хребці, верхню третину стегнових кісток тощо. На рентгенограмах метастази бувають склеротичними (остеобластичними), рідко остеолітичними або змішаними. Супроводжуються болем, але можуть бути безсимптомними і навіть виявлятися випадково. Метастази в регіонарні лімфатичних вузлах діагностують у 50—55 % нововиявлених хворих.

**Діагностика** РПМЗ ґрунтується на результатах ректального пальцевого дослідження, визначення рівня ПСА і ПКФ, УЗД передміхурової залози (абдомінальним і трансректальним датчиками), її біопсії і комплексу загальноклінічних, рентгенологічних (екскреторна урографія, генітографія), радіологічних, спеціальних урологічних, лабораторних, цитоморфологічних та інших методів дослідження.

Найпоширенішим і головним методом є *пальцеве ректальне дослідження*. Проте воно суб'єктивне і залежно від досвіду лікаря дає змогу встановити правильний діагноз у 50—60 % хворих. Під час такого дослідження ракова пухлина на початку свого розвитку за консистенцією може нагадувати гіперплазію залози. У такому разі необхідно враховувати результати УЗД передміхурової залози і визначення рівня ПСА.

Як метод вибору в діагностиці успішно використовують *УЗД органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинного простору*, що дає можливість виявити всі вогнища розміром понад 0,5 см без травмування органа. Цей метод дає змогу визначити розміри пухлини, відношення пухлини до прилеглих органів і тканин, діагностувати наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Метод активно використовують для моніторингу в післяопераційний період.

Важливим методом є *дослідження рівня ПСА в сироватці крові*. Специфічний простатичний антиген являє собою глікопротеїн, який утворюється в епітеліальних клітинах передміхурової залози. ПСА локалізується в цитоплазмі секреторних клітин, в усіх простатичних ділянках та в простатичних аденокарциномах.



У нормі в крові рівень ПСА становить 0—4 нг/мл. При доброякісній гіперплазії передміхурової залози його рівень підвищується до 10 нг/мл. У хворих на РПМЗ рівень ПСА підвищується понад 10 нг/мл і може бути вищим ніж 100 нг/мл. Такі великі цифри ПСА свідчать про поширення пухлини, у тому числі про наявність віддалених метастазів. Реакцію з визначенням рівня ПСА використовують також для моніторингу процесу лікування (діагностики рецидивів або віддалених метастазів після радикального лікування і/або медикаментозного лікування злоякісної пухлини).

Чутливість методу визначення ПСА в діагностиці РПМЗ становить 50—94 %, а специфічність — лише 40—76 %. Загалом ПСА є органоспецифічним маркером, який свідчить про наявність захворювання передміхурової залози, але ні в якому разі не є канцероспецифічним. Однак близько 25 % чоловіків з рівнем ПСА нижчим ніж 4 нг/мл мають клінічно значущий РПМЗ. З іншого боку, у багатьох пацієнтів із рівнем ПСА понад 10 нг/мл відсутні будь-які ознаки раку.

Стало актуальним визначення щільності ПСА. У нормі цей показник становить не більше ніж 0,15.

*Сироваткову простатичну кислу фосфатазу (ПКФ)* використовують для діагностики та контролю гормональної терапії раку. Підвищення рівня такої фосфатази спостерігається у хворих із кістковими метастазами. Доведено, що в нормі у сироватці крові цих хворих рівень ПКФ коливається від 1 до 8 нг/мл. Підвищення рівня ПКФ при РПМЗ неспецифічне, тому що воно спостерігається у хворих із патологією печінки, підшлункової залози і деяких інших органів.

До імуногістохімічних онкологічних маркерів РПМЗ належать високомолекулярні цитокератини (клон 34вЕ12).

Для об'єктивного підтвердження діагнозу завжди необхідно проводити *пункційну біопсію* залози із узяттям матеріалу для цитологічного і/або гістологічного дослідження. Біопсію можна виконувати відкритим або пункційним методом. Відкриту біопсію застосовують рідко (під час хірургічного втручання на сечовому міхурі), пункційну біопсію проводять трансректальним або промежинним доступом. Нині загальноприйнятою методикою біопсії передміхурової залози є трансректальна системна мультифокальна біопсія під контролем трансректального УЗД. Мінімальна кількість біоптатів повинна становити 6 занурень, що дає змогу встановити діагноз у 90 % хворих.

Пряму кишку пропонують готувати до пункційної біопсії за допомогою очисної клізми впродовж доби та призначення трихополу і препаратів фторхінолонового ряду з призначенням антибіотикопрофілактики упродовж 5 діб після маніпуляції.

Для РПМЗ розроблено стандартизацію ступеня диференціювання аденокарциноми на основі запропонованої в 1967 р. системи Gleason. Оцінюється диференціювання раку в балах від 2 до 10. Визначають 5 ступенів зменшення диференціювання. За клінічною практикою що більший ступінь за Глісоном, то гірший прогноз. При поліфокальній біопсії різні біоптати можуть мати різні сумарні індекси. Тому для планування лікарської тактики лікар повинен брати до уваги найвищий показник ступеня за Глісоном.

Хворим також необхідно виконати стандартні обстеження — *загальні аналізи сечі та крові*. У ранні періоди розвитку пухлини в більшості хворих відхилень від

норми немає, проте з розвитком новоутворення зменшується кількість еритроцитів, підвищується рівень гемоглобіну, збільшується ШОЕ. Може підвищуватися рівень сечовини та креатиніну.

Доцільно проводити *рентгенологічне дослідження* сечових шляхів. До цих досліджень належать цистопростографія, уретерографія, екскреторна урографія, завдяки яким діагностують уретерогідронефроз та залишкову сечу в міхурі. Рентгенографія легень і кісток є дуже важливим методом діагностики віддалених метастазів.

Поширеність первинної пухлини визначають за допомогою пальцевого обстеження через пряму кишку, трансректального і трансабдомінального УЗД, МРТ або КТ органів малого таза.

Наявність метастазів у регіонарні тазові лімфатичні вузли діагностують за допомогою КТ, МРТ, пункційної біопсії та гістологічного дослідження тазових лімфатичних вузлів.

Високоєфективним методом визначення віддалених метастазів РПМЗ у кістках є остеосцинтиграфія. Цей метод ефективніший, тому що виявляє метастази на 3—5 міс. раніше, ніж рентгенологічний.

Упроваджуються методи малоінвазивної технології, під час яких у лімфатичні вузли вводять супермагнітну лімфотропну речовину з наночасток. Технологія дає змогу визначити невидимі метастази в лімфатичних вузлах (Harisinghani et al., 2003). Новітньою методикою, що поліпшила визначення стадії РПМЗ є лапароскопічна лімфодиссекція «сторожових» лімфатичних вузлів з використанням радіоізотопів.

**Диференціальна діагностика** РПМЗ проводиться з аденомою, гіперплазією, склерозом, туберкульозом, хронічним простатитом, абсцесом передміхурової залози та каменями в ній.

**Лікування** РПМЗ залежить від стадії. У початковій стадії (локалізований та місцево-поширений процес) лікування має бути спрямоване на повне вилікування. У разі проростання пухлини в прилеглі органи гематогенними і лімфогенними метастазами потрібно досягти максимальної тривалої ремісії та збереження якості життя хворого.

Іноді РПМЗ добре піддається лікуванню і при значному поширенні. Нерідко може бути вилікований, якщо пухлина обмежена лише передміхуровою залозою. Лікування РПМЗ правомірно починати лише після верифікації діагнозу. Існують хірургічні і консервативні методи лікування РПМЗ. Серед консервативних методів виділяють хіміотерапію, гормонотерапію та променеве лікування. Вибір методу лікування залежить від стадії розвитку процесу, віку хворого, гістологічної будови новоутворення, загального стану його здоров'я.

У лікуванні РПМЗ можна виділити такі етапи:

1. Активне спостереження (тактика очікування).
2. Радикальна простатектомія.
3. Дистанційна променева терапія, брахітерапія.
4. Кріотерапія.
5. Трансуретральна резекція простати.
6. Орхіектомія.
7. Гормональна терапія.
8. Хіміотерапія.
9. Комбіновані методи лікування.

При I і II стадіях ( $T_{1a}N_0M_0G_{1-2}$ ;  $T_{1b-c}$ ;  $T_{2a-b}N_0M_0G_{1-4}$ ), якщо є протипоказання до операції, можна проводити активне спостереження. При цих стадіях хірургічне лікування (радикальна простатектомія) найефективніше. Часом виконують неoad'ювантну променеви та гормональну терапію. Після радикальної операції ад'ювантна консервативна терапія зменшує ризик місцевого рецидиву до 5 %, хоча не впливає на розвиток віддалених метастазів та 5-річну виживаність.

При III стадії ( $T_{3a-b}N_0M_0G_{1-4}$ ) проводять паліативне хірургічне лікування (двобічну орхіектомію), променеви та гормональну терапію.

Хворим з IV стадією можна виконувати паліативне хірургічне втручання, променеви терапію, радіонуклідну терапію та гормонотерапію, які носять паліативний характер.

**Гормонотерапія** є основним методом лікування РПМЗ.

В основі гормонотерапії лежить принцип андрогенної блокади. Основними видами гормонотерапії є такі: хірургічна кастрація (двобічна орхіектомія); медикаментозна кастрація (агоністи лютеїнізувального та рилізінг-гормону — ЛГ — РГ); максимальна андрогенна блокада; монотерапія антиандрогенами; естрогенотерапія. Ендокринотерапія спрямована на зниження рівня тестостерону в крові, пригнічення його синтезу в яєчках і кірковій речовині надниркових залоз.

Гормонотерапія є методом вибору лікування РПМЗ на всіх стадіях захворювання майже у 90 % хворих. Її можна застосовувати як перед хірургічним втручанням, так і після нього. Гормонотерапія включає лікування: а) естрогенами; б) агоністами ЛГ—РГ; в) гестагенами; г) антиандрогенами.

**Хірургічна кастрація** є одним із визнаних і поширених методів гормонального лікування при РПМЗ. Швидкість зниження рівня тестостерону в разі двобічної орхіектомії значно більша, ніж при лікуванні агоністами ЛГ—РГ і естрогенами.

**Фармакологічна кастрація** — лікування агоністами лютеїнізувального гормону, альтернатива двобічній орхіектомії. У лікуванні РПМЗ використовують такі агоністи ЛГ—РГ: золадекс (гозерелін), лейпрорелін (люкрин депо), диферелін (триптерелін), бусерелін (бусерелін депо).

**Лікування за схемою МАБ** (максимальна андрогенна блокада). Використовують чотири варіанти МАБ: гозерелін + флутамід, гозерелін + бікалутамід, леупролід + флутамід і леупролід + бікалутамід.

**Монотерапія антиандрогенами** — нетрадиційний метод ендокринної терапії. Останніми роками значно поширений у клініці.

**Хірургічний метод лікування** використовується досить широко. Виконують операції радикальні, паліативні та симптоматичні. Найефективнішою є радикальна комбінована простатектомія. Застосовують не більше ніж у 3—5 % випадків. Виконання операції доцільне у хворих із локальною формою раку стадії  $T_{1-2}N_0M_0$  зі ступенем диференціювання пухлини за Глісоном 4—6 балів та у пацієнтів з вірогідною виживаністю не менше ніж 10 років. Наявність метастазів у тазових лімфатичних вузлах є протипоказанням до виконання цієї операції. На жаль, в Україні щороку виявляють лише 5—10 % хворих з  $T_{1-2}$ , яким може бути здійснена радикальна простатектомія. У 1991 р. американськими вченими вперше було виконано лапароскопічну радикальну простатектомію.

**Кріотерапія.** Трансуретральну кріодеструкцію передміхурової залози використовують за паліативною метою для усунення симптомів обтурації і обструкції нижніх сечових шляхів та зменшення об'єму тканин пухлини. Утворення кріоавтоан-

титіл із пухлини передміхурової залози дає змогу досягти тривалого лікувального ефекту. Упровадження методу інтерстиціальної кріодеструкції передміхурової залози є новим напрямком розвитку кріотерапії.

Трансуретральна резекція передміхурової залози розглядається як симптоматична або паліативна операція. Вона передбачає видалення периуретральної частини органа з пухлиною для відновлення акту сечовипускання, дає змогу підвищити якість життя. Проте цю паліативну операцію застосовують лише у хворих із генералізованим процесом.

**Променева терапія.** РПМЗ є одним із провідних методів лікування як при локальних, так і при місцево-поширених формах. Висока ефективність цього лікування пов'язана з достатньо високою чутливістю клітин пухлини до променевого впливу. Тому окремі клініцисти навіть при ранніх формах раку віддають перевагу променевій терапії у зв'язку з тим, що віддалені наслідки при радикальній операції і телегамматерапії майже однакові, але спостерігаються переваги променевої терапії у відсутності післяопераційних ускладнень. Променева терапія РПМЗ виконується за радикальною та паліативною програмами. При локальному раку дистанційне опромінення проводять за дрібно-протяжною програмою РВД 1,8—2,2 Гр. Сумарна доза становить 70 Гр на ділянку передміхурової залози і на шляхи лімфовідтоку.

Променеву терапію використовують як самостійний метод лікування при всіх стадіях раку. Допільно застосовувати її і як неоад'ювантну або ад'ювантну терапію у поєднанні з хірургічним втручанням.

Заслуговує на увагу імплантаційна брахітерапія — інтерстиціальне введення в передміхурову залозу радіоактивного  $^{125}\text{I}$  і опромінення при локальних формах РПМЗ.

Є повідомлення про використання електромагнітної гіпертермії під час проведення променевої терапії. Доведено підвищення ефективності телегамматерапії завдяки збільшенню чутливості клітин пухлини під впливом тепла.

Одним з альтернативних методів лікування РПМЗ є високоінтенсивна *фокусована ультразвукова абляція (HIFU)*. Метод ґрунтується на використанні високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку.

**Лікування кісткових метастазів.** Метастази в кістки спостерігаються у 54—85 % хворих. У 50 % первинних хворих виявляється генералізований рак із метастазами в кістки скелета. Пацієнтам із кістковими метастазами показане лікування бісфосфонатами, які цілеспрямовано діють у вогнищах остеодеструкції. Для усунення больового синдрому в разі метастатичного ураження кісток при РПМЗ використовують дистанційну променеву терапію, бісфосфонати, хіміотерапію, гормонотерапію та симптоматичне лікування з використанням знеболювальних препаратів і блокад.

**Лікування гормонорезистентного РПМЗ.** Невдачі гормонотерапії РПМЗ пояснюються тим, що близько 20—30 % первинних пухлин нечутливі до гормонального лікування. Медіана виживаності при гормонорефрактерному раку становить 6 міс.

Лікування хворих на гормонорефрактерний рак передміхурової залози має переважно паліативний характер і спрямоване на підвищення якості життя. При симптоматичних кісткових метастазах зовнішня променева терапія в дозі 20—40 Гр забезпечує задовільний анальгезивний ефект у 80 % хворих. Іншим симптоматичним методом лікування кісткових метастазів є використання радіоактивного стронцію-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ). Повний симптоматичний ефект настає у 20 % хворих. Стан-

дартним методом лікування хворих на гормонорезистентний РПМЗ є комбінація мітоксантрону з преднізолоном. Комбінація мітоксантрон + преднізолон зменшує біль і покращує якість життя пацієнтів. Запланована тривалість лікування хворих кожної групи — 30 тиж.

**Хіміотерапію РПМЗ** використовують в основному при поширених формах пухлини. Це зумовлено здебільшого низькою чутливістю новоутворення до сучасних хіміопрепаратів. Ефективність монокіміотерапії становить лише 20—30 %, а поліхіміотерапії — 30—40 %. Найвищий ефект поліхіміотерапії спостерігається при метастазах у м'які тканини та невисокий — при метастазах у кістки. Використовують цисплатин, адриаміцин, вінбластин, циклофосфан, навельбін, таксани, етопозид та ін.

**Прогноз** залежить від стадії, гістологічної форми пухлини, її диференціації, віку хворого, супутніх захворювань, оптимально вибраної тактики лікування та її ефективності. П'ятирічна виживаність після радикальних методів лікування (I—II стадії), за даними окремих авторів, становить 65—87 %. При поширених формах раку (III—IV стадії) після консервативного лікування РПМЗ 5-річна виживаність коливається від 30 до 45 %.

**Моніторинг.** Після проведеного спеціального лікування хворі на РПМЗ перебувають на диспансерному обліку і спостереженні протягом 1-го року кожні 3 міс., протягом наступних 2 років — один раз на 6 міс., надалі — один раз на рік позитивно. Диспансерні обстеження повинні включати збирання урологічного анамнезу, пальцеве ректальне дослідження, визначення рівня ПСА (після радикальної простатектомії рівень ПСА нормалізується через 2 міс., після променевої терапії — упродовж 18 міс.). За відповідних симптомів виконують УЗД, КТ, МРТ, рентгенологічні дослідження. Скарги на біль у кістках або рівень ПСА понад 20 нг/мл є показанням до остеосцинтиграфії, КТ або МРТ для виявлення метастазів.

**Інші пухлини передміхурової залози.** Описано поодинокі випадки *меланоми* передміхурової залози. Допускають, що меланома залози виникає внаслідок малігнізації блакитного невуса. Морфологічна будова меланоми аналогічна будові такої самої пухлини шкіри, проте характеризується високим ступенем злоякісності. Рано дає регіонарні та віддалені метастази.

Клінічні ознаки меланоми передміхурової залози наближені до симптомів раку залози. У хворих може з'явитися гематоспермія.

Лікування хірургічне. Після операції необхідно продовжити лікування хіміопрепаратами за стандартними для меланоми шкіри схемами.

**Карциносаркома** характеризується наявністю злоякісних пухлин епітеліального та мезенхімального походження. Трапляється дуже рідко. У науковій літературі дається опис кількох десятків таких пухлин. Епітеліальним компонентом здебільшого є аденокарцинома, а мезенхімальним — веретенноклітинна саркома, хондросаркома, остеосаркома, рабдіоміосаркома та ін.

Пухлина виникає в основному в осіб середнього та літнього віку. Може досягати великих розмірів, відносно рано дає метастази, поширюється інфільтративним ростом. Метастази можуть мати вигляд епітеліального (ракового) або окремо саркомного компонента. Іноді бувають двокомпонентні метастатичні пухлини.

Клінічні ознаки карциносаркоми подібні до симптомів РПМЗ. Пухлину виявляють за допомогою пальцевого ректального дослідження, УЗД, КТ або МРТ.

Морфологічний діагноз встановлюють на основі патогістологічного дослідження видаленого мікропрепарату.

Лікування хірургічне — простатектомія. Можливе хіміопроменеве лікування. У зв'язку з високою агресивністю пухлини лікування дає незначний ефект.

Із нервових клітин пухлини в передміхуровій залозі виникають дуже рідко. Можливі нейрофіброма, неврилемома, гангліоневрома та їхні злоякісні аналоги (нейросаркома, нейробластома, злоякісна шваннома).

**Нейросаркома** — злоякісне рідкісне новоутворення, що складається з тканин периферичних нервів. Може виникати в осіб будь-якого віку, навіть у дітей. За гістологічною будовою близька до невриноми, але має більш виражений поліморфізм і клітинний атипізм. Буває підвищена мітотична активність. Поширюється інфільтративним ростом і метастазуванням.

Лікування хірургічне — радикальна простатектомія. Надалі — хіміотерапевтичне лікування.

### 16.3.3. ПУХЛИНИ СТАТЕВОГО ЧЛЕНА

Пухлини статевих органів спостерігаються відносно рідко. За гістогенезом розрізняють епітеліальні і неепітеліальні новоутворення. Епітеліальні пухлини утворені з покривного епітелію головки статевих органів, крайньої плоті та шкіри органа. Пухлини бувають зрілими і незрілими. До зрілих епітеліальних пухлин належать кондиломи або папіломи (вірусного генезу та невірусні), лейкоплакія, еритроплакія, шкірний ріг (гіперкератоз). Дуже рідко епітеліальні пухлини виникають із придатків шкіри. Перш за все це ретенційні сальні кісти — атероми.

На статевому члені також виникають пухлини із мезенхімальних та нервових тканин. Це фіброми, гемангіоми, ангіофіброми, лімфангіоми, фіброміксони, невриноми і нейрофіброми. Утворюються і локалізуються переважно в тілі статевих органів. Гемангіоми, навпаки, розвиваються і локалізуються в кавернозних тілах. Неепітеліальні доброякісні пухлини — досить рідкісне явище, їх буває значно менше, ніж епітеліальних. Серед неепітеліальних доброякісних пухлин, хоча й дуже рідко, відзначають нейроектодермальні пухлини, тобто різноманітні невуси.

За ступенем зрілості всі новоутворення статевих органів поділяють на зрілі та незрілі, або доброякісні і злоякісні пухлини статевих органів.

### Злоякісні пухлини статевих органів

Незрілі, або злоякісні пухлини становлять невелику групу новоутворень. Серед пухлин чоловічих статевих органів вони посідають 3-є місце після злоякісних пухлин передміхурової залози та яєчка. За гістологічним походженням злоякісні новоутворення статевих органів бувають епітеліальними та неепітеліальними. До епітеліальних належить рак, який виникає із покривного епітелію. Групу неепітеліальних пухлин становлять різноманітні види саркоми, що походять із мезенхімальних і нервових тканин. Дуже рідко виникає меланома, яка може з'явитися внаслідок переродження невусів.

#### Рак статевих органів

У більшості країн світу рак статевих органів (РСЧ) — рідкісне онкологічне захворювання, частота якого 0,1—7,9 на 100 тис. чоловічого населення, у Європі —

0,1—0,9 на 100 тис., у США — 0,7—0,9 на 100 тис. населення. Однак у деяких регіонах Азії, Африки і Південної Америки цей показник сягає 19 на 100 тис. чоловічого населення. У цих країнах РСЧ становить 10—20 % усіх злоякісних пухлин у чоловіків. На початок захворювання вік хворих становить переважно 50—70 років. В Україні РСЧ становить 0,5—1 % випадків усіх ракових захворювань у чоловіків. Особи іудейського віросповідання хворіють дуже рідко, що є наслідком обрізання крайньої плоті в дитячому віці.

**Етіологія.** Розвиток РСЧ спричинюють фімоз, розлади сечовипускання, недотримання особистої гігієни. Доведено кореляцію ризику захворювання з інфікуванням статевого члена вірусом папіломи людини 16-го і 18-го типів, який виявляють 50 % хворих. РСЧ є раком шкіри статевого органа. Проте за складністю діагностики, особливостями перебігу і наслідками лікування значно відрізняється від раку шкіри інших ділянок тіла.

**Передракові процеси.** Розвитку РСЧ передують різноманітні передракові процеси, які нерідко виникають на статевому члені. Нижче наведено характеристику деяких із них.

**Вірусна папілома** (гострокінцева кондилома) — найпоширеніша пухлина статевого члена. Доведено, що це одне з новоутворень вірусного генезу, яке поширюється статевим шляхом. Вважається, що тривале існування вірусних папілом призводить до раку.

Макроскопічно зовнішній вигляд гострокінцевої папіломи достатньо характерний. Це множинні ворсиноподібні або сосочкоподібні утворення, що локалізуються на внутрішньому листку крайньої плоті, рідше — на головці статевого члена і в човноподібній ямці сечівника. Часто вирізняються швидким ростом. Унаслідок стиснення між головкою статевого члена і шкірою крайньої плоті папіломи можуть набувати гострокінцевої форми.

Діагностика ґрунтується на даних анамнезу, огляду і характерному вигляді утворення. У разі підозри на малігнізацію беруть зіскрібок для цитологічного дослідження або біопсію для гістологічного дослідження.

Лікування — хірургічне за допомогою електроножа або кріодеструкція скрапленням азотом. Можлива лазерна фотокоагуляція новоутворення. При тотальному ураженні внутрішнього листка крайньої плоті виконують циркумцизію.

**Невірусні папіломи** статевого члена спостерігаються значно рідше, ніж вірусні. Вважають, що вони є початковою стадією раку. Розвиваються в закритій порожнині крайньої плоті, а при фімозі виникають поблизу або безпосередньо у вінцевій борозні, мають грибоподібну форму, широку основу. Під час гістологічного дослідження виявляють будову, типovu для папіломи шкіри, іноді вже з ознаками малігнізації.

Діагностика нескладна, ґрунтується на даних візуального огляду. Для диференціальної діагностики папіломи і раку вирішальне значення має біопсія.

Лікування таке, як і при вірусній папіломі. За наявності ознак малігнізації виконують циркумцизію крайньої плоті з подальшою променевою терапією і (або) хіміотерапією.

**Лейкоплакія** макроскопічно характеризується появою ділянок стовщеного багатошарового плоского епітелію з надмірним зроговінням, яке називають лейкоплакійними бляшками. Поверхня бляшок гладенька, зрідка вкрита тріщинами або поверхневими виразками.

Вважають, що етіологічними чинниками лейкоплакії є хронічне запалення, зумовлене подразливою дією смегми на шкіру головки статевого члена при фімозі, та недотримання особистої гігієни. Найчастіше локалізується на головці статевого члена і нерідко поєднується з лейкоплакією слизової оболонки човноподібної ямки. Іноді на поверхні бляшки утворюється рогове нашарування — лейкокератоз.

Клінічна картина: перебіг лейкоплакії безсимптомний, проте після загоєння тріщин і виразок утворюються грубі рубці, які з часом деформують головку.

Діагностика ґрунтується на даних огляду, проте при фімозі діагноз встановлюють з утрудненням і запізненням.

**Еритроплакія (еритроплазія Кейра).** Причиною виникнення еритроплакії є тривале подразнення головки статевого члена та крайньої плоті смегмою, яка накопичується, коли чоловіки не дотримуються особистої гігієни. Значну роль у виникненні захворювання відіграє наявність фімозу.

За клінічним перебігом і локалізацією еритроплакія подібна до лейкоплакії. Проте відрізняється від останньої тим, що бляшка має яскраво-червоний колір, бархатисту горбисту поверхню і чіткі контури. Утворення дещо підвищується над поверхнею шкіри. Еритроплакію розцінюють як передрак з високою потенцією до малигнізації.

Діагностика ґрунтується на візуальному огляді і біопсії пухлини.

**Шкірний ріг (гіперкератоз)** — відносно рідкісне захворювання. Належить до облігатного передраку. Зовні нагадує ріг тварини або гіпертрофований ніготь, має різні розміри, щільну консистенцію. Локалізується зазвичай на головці статевого члена, а також внутрішньому листку крайньої плоті і у вінцевій борозні. У переважній більшості випадків (60—80 %) пухлина розвивається у чоловіків з уродженим фімозом. Це підтверджує гіпотезу виникнення раку статевого члена про роль смегми, яка накопичується при фімозі в порожнині крайньої плоті.

Первинна пухлина найчастіше локалізується на головці статевого члена (48 %) і крайній плоті (21 %), рідше уражується тіло статевого члена.

**Макроскопічно** виділяють екзофітний, ендофітний та змішаний рак статевого члена. До скзофітної форми належать папілярні, грибоподібні та капустиподібні утворення, до ендофітної — вузлові, виразкоподібні утворення та плоске горбисте розростання. Будь-яка з названих форм з часом може вкриватися виразками. Найбільш злakisними є ендофітні форми.

**Гістологічно** РСЧ поділяють також на три форми: плоскоклітинну (зроговілу або незроговілу), базально-клітинну і аденокарциному. Найпоширенішою гістологічною формою є плоскоклітинний рак (у більшості випадків зроговілий). На нього припадає 95 % випадків пухлин такої локалізації. Рідше трапляється базально-клітинний і дуже рідко — аденокарцинома («мозковик» і шкір).

**Поширення** РСЧ переважно у вигляді інфільтративного росту. Частіше ріст новоутворення відбувається від головки статевого члена через тіло до кореня. Проте нерідко пухлина виникає у вінцевій борозні і поширюється на головку і внутрішній шар слизової оболонки крайньої плоті. У процесі розвитку новоутворення метастатична пухлина у вузлі через деякий час проростає капсулу, зростається зі шкірою, розпадається, утворюючи виразку. Кавернозні тіла і сечівник уражуються надзвичайно рідко. У разі тривалого перебігу без відповідного лікування пухлина прогресує, спричинює некроз аж до відторгнення органа. Надалі новоутворення поширюється в передміхурову залозу, сечовий міхур і пряму кишку.



**Метастазування РСЧ** відбувається перш за все лімфогенним шляхом у регіонарні пахвинно-стегнові і клубові лімфатичні вузли. Пахвинні лімфатичні вузли збільшуються у 50—60 % пацієнтів, при цьому лише в 17—45 % вони бувають уражені регіонарними метастазами. У решти хворих збільшення лімфатичних вузлів зумовлене лімфаденітом, персистенцією інфекційних агентів у первинній пухлині. У 20 % випадків у незбільшених пахвинних лімфатичних вузлах з'являються мікрометастази. Для РСЧ характерне двобічне ураження лімфатичних вузлів, що пояснюється численними лімфатичними колатераллями, які перехрещуються біля кореня статевого члена.

Метастази у віддалених органах з'являються казуїстично рідко (у 3 % випадків) і є наслідком гематогенного поширення пухлини. Дисемінація пухлинного процесу розвивається поступово.

### **Класифікація раку статевого члена за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Правила класифікації**

Класифікація застосовується тільки для раку. Має бути гістологічне підтвердження діагнозу.

#### **Регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами статевого члена є поверхневі і глибокі пахвинні, а також тазові лімфатичні вузли.

| <b>T<sub>is</sub></b> | <i>In situ</i>                                                 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| T <sub>x</sub>        | Неінвазивна бородавчаста карцинома                             |
| T <sub>1</sub>        | Поширена на субепітеліальну сполучну тканину                   |
| T <sub>2</sub>        | Поширена на губчасте тіло                                      |
| T <sub>3</sub>        | Поширена на сечівник, передміхурову залозу                     |
| T <sub>4</sub>        | Поширена на інші прилеглі структури                            |
| N <sub>1</sub>        | Один пахвинний поверхневий лімфатичний вузол                   |
| N <sub>2</sub>        | Множинні або з обох боків поверхневі пахвинні лімфатичні вузли |
| N <sub>3</sub>        | Глибокі пахвинні або тазові лімфатичні вузли                   |

#### **Групування за стадіями**

| Стадія 0   | <b>T<sub>is</sub></b> | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|------------|-----------------------|--------------------------------------------------|----------------|
|            | T <sub>x</sub>        | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія I   | T <sub>1</sub>        | N <sub>0</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
| Стадія II  | T <sub>1</sub>        | N <sub>1</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>2</sub>        | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>                  | M <sub>0</sub> |
| Стадія III | T <sub>1</sub>        | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>2</sub>        | N <sub>2</sub>                                   | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>3</sub>        | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> | M <sub>0</sub> |

|           |                |            |                |
|-----------|----------------|------------|----------------|
| Стадія IV | T <sub>4</sub> | Будь-яка N | M <sub>0</sub> |
|           | Будь-яка T     | Будь-яка N | M <sub>0</sub> |
|           | Будь-яка T     | Будь-яка N | M <sub>1</sub> |

**Клінічна картина РСЧ** вирізняється великою варіабельністю симптоматики, проте патогномонічні ознаки цього захворювання відсутні.

Розрізняють три основні *клінічні форми* РСЧ: виразкову, вузлову і папілярну.

*Виразкова* форма спостерігається найчастіше і характеризується швидким інфільтративним, деструктивним ростом. Рано з'являються метастази в регіонарних лімфатичних вузлах та інфільтрація кавернозних тіл.

*Вузлова* (інфільтративна) форма трапляється рідше, для неї типовим є розростання як у глибину, так і на поверхні. На відміну від виразкової форми клінічні прояви її розвиваються повільніше.

*Папілярний рак* зустрічається частіше, ніж вузловатий, характеризується доброякіснішим перебігом. Описано випадки перебігу такої форми без лікування упродовж більше ніж 10 років. Метастази з'являються значно пізніше.

Відомий ще один різновид раку статевого члена — *набрякова* форма, найбільш рідкісна. Вона характеризується швидким ростом, раннім і посиленням метастазуванням не тільки в регіонарні лімфатичні вузли, а й у віддалені органи.

У ранній стадії перебіг РСЧ безсимптомний. Виникає при фімозі в закритій порожнині крайньої плоті, тому хворі довго його не відчують, що призводить до пізньої діагностики. Новоутворення неухильно прогресує і на початку розвитку починає пальпуватися під крайньою плоттю на головці статевого члена або на внутрішньому листку у вигляді безболісної пухлини. Спочатку пухлина може мати вигляд папіломи, вузлика, бородавчастих розростань, вогнища ущільнення, гіперемованої ділянки, ерозії, виразки або тріщини. Новоутворення може бути вкрите сіруватим нальотом, сухою кіркою, виділяти серозну рідину. Іноді крайня плоть набрякає, опухає, пухлина стає помітною. Некроз і деструкція пухлини можуть призвести до кровотечі, іноді навіть значної.

Суб'єктивні скарги з'являються після досягнення пухлиною значних розмірів, коли приєднується інфекція, яка спричинює запальний процес і починається розпад. З'являються відчуття печіння, свербіжу, біль, утруднення під час сечовипускання, гнійні виділення. Іноді внаслідок стискання дистальної частини сечівника пухлиною або запальним процесом виникає спочатку часткова, а потім і повна затримка сечовипускання. Розпад пухлини може спричинити утворення нориць сечівника, через які під час сечовипускання виділяється сеча. Виникають гнійні і сечові набряки, іноді кровотеча. У хворих розвиваються сепсис, кахексія і інтоксикація.

**Діагностика РСЧ** не складна. Проте на ранній стадії процесу при фімозі і звуженому зовнішньому кільці крайньої плоті встановити діагноз буває складно. Уточнити діагноз можна лише за допомогою цитологічного дослідження мазка-відбитка, зіскрібка або гістологічного аналізу біопсійного матеріалу, взятого з пухлини на межі зі здоровою тканиною. Обов'язково виконують загальні аналізи сечі та крові, біохімічний аналіз крові, дослідження на туберкульоз, сифіліс і ВІЛ. Для ранньої діагностики пухлини доцільно щороку проводити профілактичні огляди.

Для виявлення місцевого поширення процесу необхідно проводити УЗД пахвинних ділянок, великого і малого таза, черевної порожнини і заочеревинного простору контрастне рентгенологічне дослідження кавернозних тіл, а часом — КТ або МРТ. Метастази в легенях виявляють за допомогою рентгенографії органів грудної клітки. Поширеність процесу на пахвинно-стегнові і тазові лімфатичні вузли виявляють при лімфоскануванні, лімфографії та УЗД.

**Диференціальну діагностику РСЧ** необхідно проводити з доброякісними новоутвореннями, передпухлинними захворюваннями статевого члена, сифілісом, туберкульозом, виразковим баланопоститом, м'яким і твердим шанкером, ВІЛ-інфекцією.

**Лікування.** У зв'язку з низькою частотою РСЧ і відсутністю рандомізованих досліджень існує багато суперечностей відносно оптимальної тактики лікування. Вибір методу лікування визначається перш за все локалізацією, розмірами і формою росту первинної пухлини, а також категоріями T, N, M і ступенем анаплазії G. Окрім цього необхідно враховувати наявність ангіолімфатичної інвазії і проростання капсули лімфатичних вузлів.

Використовують хірургічне, променеве, медикаментозне і комбіноване лікування РСЧ. Характер захворювання вимагає радикального видалення пухлини і метастазів у лімфатичних вузлах. Також необхідно зберегти функцію органа. Усе це пояснює прагнення багатьох клініцистів застосовувати комбіновані органозберігальні методи лікування. У разі інтраепітеліальної неоплазії рекомендується органозберігальне лікування. При цьому можна застосовувати лазерну абляцію ( $\text{CO}_2$ -, Nd-YAG-лазер), кріотерапію, фотодинамічну терапію, аплікації 5-фторурацилу, хірургічне або мікрохірургічне видалення пухлини.

Хворим із пухлиною  $T_{a-1}$   $G_{1-2}$ , що мають можливість бути під ретельним спостереженням, теж можна рекомендувати органозберігальне лікування, що включає лазеротерапію, видалення пухлини з подальшою реконструкцією, дистанційну променеву терапію або брахітерапію. Частота місцевих рецидивів після органозберігальних методів лікування пухлини становить 15—25 %. Місцевий рецидив є показанням до негайного повторного лікування. Пацієнтам, які з певних причин не можуть перебувати під спостереженням, рекомендується часткове видалення статевого члена.

Хворим на РСЧ стадії  $T_1G_3$ ,  $T>1$  показана часткова або повна ампутація статевого члена або емаскуляція залежно від ступеня поширеності первинної пухлини. Можливе застосування індукційної хімотерапії з подальшим органозберігальним втручанням. Найефективнішою є схема з використанням цисплатину і 5-фторурацилу (3—4 курси).

Інколи при інфільтративних пухлинах позитивні наслідки лікування дають дистанційна променева терапія і брахітерапія. Застосування кожного із цих методів у монорежимі ефективніше, ніж поєднання їх.

За наявності місцевих рецидивів повторне органозберігальне втручання може бути виконане за відсутності інфільтрації кавернозних тіл. Інфільтративний локальний рецидив будь-яких розмірів є показанням до часткової або повної пенектомії.

Слід зазначити, що РСЧ — це єдина пухлина, для якої категорія T не є чинником прогнозу виживаності за умов радикального лікування первинного вогнища.

Найбільш значущим чинником прогнозу виживаності хворих на РСЧ є категорія N. Пахвинна лімфаденектомія — ефективний метод лікування регіонарних метастазів. Хворим із метастатичним ураженням лімфатичних вузлів показана

двобічна радикальна пахвинна лімфаденектомія: з ураженими та фіксованими пахвинними лімфатичними вузлами і ураженням тазових лімфатичних вузлів, виявленим за допомогою КТ і МРТ, може бути проведене індукційне лікування з наступною пахвинно-клубовою лімфодисекцією. При індукційній хіміотерапії призначають схему з цисплатиною і 5-фторурацилом. Проводять 3–4 цикли таких схем. Віддалена виживаність цієї категорії хворих становить близько 23 %.

Хворим із поширеним РСЧ (IV стадія —  $T_4M_{0-2}M_0$ ,  $T_{1-4}N_{0-3}M_1$ ) виконують паліативні операції в обсязі резекції або екстирпації статевго члена з пахвинно-стегною лімфодисекцією (за показаннями), можлива емаскуляція.

Променева терапія є достатньо вагомим методом лікування. Тому згідно з клінічними стандартами можливі клінічні варіанти проведення телегамматерапії. Променеву терапію використовують до хірургічного втручання при I стадії раку ( $T_1N_0M_0$ ). Телегамматерапію виконують і в післяопераційний період при стадіях II–III ( $T_1N_1M_0$ ,  $T_2N_{0-1}M_0$ ,  $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ ). Після паліативних операцій при IV стадії теж необхідно виконувати променеву терапію на первинне вогнище — СВД 60 Гр (першим етапом) і на ділянки регіонарного метастазування — до СВД 40 Гр. Можливе проведення і самостійної телегамматерапії при I стадії ( $T_{0-1}N_0M_0$ ) або якщо не можна виконати хірургічне втручання.

Заслугує на увагу опромінювання за методикою Страшиніна, коли первинне вогнище і зони метастазування опромінюють одночасно. Для цього в 1-й день перед опромінюванням статевий член укладають на пахвинну ділянку з одного боку, на 2-й день — з іншого боку. Таким чином, первинне вогнище опромінюють кожний день, а зони метастазування — через день. Через 3–4 тиж. після стихання променевої реакції виконують хірургічне втручання.

Променева терапія і хіміотерапія дають приблизно однакові наслідки лікування. Тому в лікуванні РСЧ хіміотерапію застосовують при всіх стадіях захворювання. Використовують такі препарати, як блеоміцин, вінбластин, цисплатин, адріаміцин, метотрексат. Можна використовувати медикаментозну терапію як самостійний метод або в поєднанні з променевою терапією. Частіше застосовують схеми PF (цисплатин і 5-фторурацил), PBM (цисплатин, блеоміцин, метотрексат), РЕВ (цисплатин, епірубіцин, блеоміцин), РВ (цисплатин, блеоміцин).

Згідно зі стандартом (МОЗ України, 2007) хворим зі злоякісною пухлиною статевго члена стадії  $T_1N_0M_0$  необхідно проводити близькофокусну променеву терапію разовою дозою 2–2,5 Гр до СВД 50–60 Гр або виконати хірургічне лікування — резекцію головки статевго члена.

Останнім часом у лікуванні хворих на РСЧ ранніх стадій застосовують лазерну терапію. Потенційними перевагами методу є деструкція пухлини зі збереженням нормальної структури і функції органа.

**Профілактика.** Основою профілактики РСЧ є рання діагностика і радикальне лікування передпухлинних захворювань. Особливе значення мають своєчасне усунення фімозу і дотримання правил особистої гігієни.

**Прогноз** при захворюванні ранніх стадій після радикального лікування сприятливий, пізніх — несприятливий. До чинників, що впливають на наслідки лікування, належать такі ознаки первинної пухлини, як локалізація, розміри, інвазія кавернозних тіл, ступінь неоплазії G. Окрім цього, важливими прогностичними чинниками, особливо в групі помірного ризику, є судинна і лімфатична інвазія, глибина інвазії і тип первинної пухлини. Загальна 5-річна виживаність хворих на

РСЧ становить 52 %. Розміри первинної пухлини і категорія Т особливого впливу на тривалість життя не мають. Найбільш чинниками прогнозу виживаності при РСЧ є категорія N.

**Моніторинг.** Хворі, які перенесли радикальне лікування злоякісних пухлин статевого члена, підлягають диспансерному спостереженню та необхідному лікуванню. Хворий повинен з'являтися на огляд протягом 1-го року один раз на 3 міс., наступних 2 років — кожні 6 міс., надалі — один раз на рік пожиттєво.

Обсяг обстеження включає обстеження статевих органів, живота та пальцево-ректальне обстеження, що його проводить уролог. За потреби проводиться УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору і таза, КТ або МРТ.

**Інші пухлини статевого члена.** Окрім епітеліальних злоякісних пухлин у статевому члені відносно рідко локалізуються новоутворення неепітеліального походження. Серед злоякісних новоутворень — нейроектодермальні пухлини (меланома), а з м'яких тканин — фібросаркома, гемангіосаркома, міосаркома, поліморфно-клітинна саркома. Дуже рідко виникає нейросаркома.

Серед неепітеліальних злоякісних пухлин найчастішою є *фібросаркома*. За гістологічною структурою буває кругло-, веретено- і змішано-клітинної форми. Макроскопічна та гістологічна структура фібросаркоми така, як структура м'яких тканин.

Фібросаркома метастазує в регіонарні лімфатичні вузли. Гематогенні метастази з'являються дещо пізніше, локалізуються в кістках, печінці, легенях та інших органах.

Клінічно тривалий час фібросаркома себе нічим не проявляє. Лише пальпаторно виявляється як вузол на поверхні або в товщі кавернозних (печеристих) тіл чи на головці статевого члена. Остаточний діагноз встановлюють на основі цитологічного дослідження пунктату, отриманого тонкогोलковою пункційною біопсією.

*Гемангіосаркома* виникає переважно з ендотелію кавернозних тіл органа.

Клінічно має вигляд вузла в кавернозному тілі. Іноді гемангіосаркома спричинює виникнення пріапізму. Діагноз саркоми судинної тканини ґрунтується на даних цитологічного або гістологічного дослідження.

*Меланома* — пігментна пухлина, яка розвивається з невусів, пігментних плям і бородавок, що локалізуються на шкірі статевого члена.

Діагноз меланоми встановлюють на підставі анамнезу і клінічних даних. Можлива інвазивна біопсія. Пухлина має вигляд розростання або гладенької бляшки синьо-чорного кольору. Поширюється меланома інфільтративним ростом безпосередньо у кавернозні тіла. Ступінь інвазивного росту меланоми такий, як і в разі локалізації на шкірі. Діагностика меланоми статевого члена проводиться такими методами, що й меланоми шкіри.

Лікування таке саме, що й меланоми шкіри.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 16.1. Пухлини нирки

**1. Визначте групу захворювань з найвищим ризиком виникнення раку нирки.**

А. Куріння, ожиріння, гормональні порушення, вади ембріонального розвитку.

В. Сексуальні порушення, рання менопауза у жінок, зловживання білковими продуктами, порушення обміну речовин.  
С. Алергічний вплив полінозів, зловживання алкоголем, атеросклероз аорти.

Д. Важка фізична праця, виробничі шуми, робота в гарячому цеху, надмірна виробнича вібрація і вологість.

Е. Нервове перевантаження, часті стресові ситуації, емоційна нестабільність, підвищена пітливість.

2. Вкажіть перші суб'єктивні симптоми раку нирки.

А. Мікрогематурія, олігурія, схуднення, біль над лоном.

В. Ніктурія, поліурія, втрата апетиту.

С. Макрогематурія, біль у попереку.

Д. Залишкова сеча, дизурія, підвищення температури тіла.

Е. Біль під час сечовипускання, здуття органів черевної порожнини, варикоз вен калитки.

3. Який метод обстеження доцільно використовувати як скринінгове дослідження раку нирки?

А. Пункційна біопсія та цитологічне дослідження пунктату.

В. Сонографія.

С. Комп'ютерна томографія + МРТ.

Д. Екскреторна урографія.

Е. Аналіз сечі та реографія.

4. Який метод лікування раку нирки I—II стадії найефективніший?

А. Неоад'ювантна поліхіміотерапія + радикальна операція.

В. Імунотерапія + поліхіміотерапія.

С. Поліхіміотерапія + телегамматерапія.

Д. Радикальна операція.

Е. Гормонотерапія + імунотерапія.

5. Хворий чоловік, 63 роки, 6 міс. назад переніс радикальну операцію з приводу раку нирки, підлягає диспансерному спостереженню. Призначте метод спеціального дослідження за пролікованим хворим для раннього виявлення можливого рецидиву.

А. Аналіз сечі на приховану кров, загальний аналіз крові, коагулограма.

В. КТ + МРТ + остеосцинтиграфія.

С. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, визначення онкомаркера.

Д. УЗД органів черевної порожнини.

Е. Рентгенографія органів грудної клітки, ангіографія, реографія.

6. Хворий, 49 років, працює на паливно-мастильному складі. Під час профілактичного ог-

ляду в лівій нирці виявлена округла пухлина. Лікар запідозрив аденому, можлива наявність раку. Визначте найінформативніший антиген при підозрі на рак нирки.

А. СА 19—9.

В.  $\alpha$ -Фетопротейн.

С. Серотонін.

Д. ТПСА.

Е. РСА.

7. Хвора дитина, 6 років. Батьки відмічають збільшення органів черевної порожнини та наявність у нього пухлини, адинамію, схуднення, блідість. Дитина скажиться на постійний помірний біль у животі. Лікар запідозрив нефробластому. Назвіть триаду симптомів, характерних для нефробластоми.

А. Асцит, дизурія, енурез, підвищена температура тіла.

В. Анемія, поліурія, гематурія, схуднення.

С. Кишкова непрохідність, ніктурія, анемія, відставання в рості.

Д. Збільшення живота, біль у животі та наявна пухлина.

Е. Олігурія, гематурія, поліцитемія, надлишкова маса тіла.

8. Хворий, 62 років, звернувся в поліклініку зі скаргою на виділення сечі червоного кольору ("як кров"). Такі виділення з'явилися раптово, не викликають неприємних відчуттів. За допомогою звернувся вперше. Лікування не проходив. Працює на промисловому хімічному комбінаті в цеху. Встановіть попередній діагноз.

А. Цистит, хронічний простатит.

В. Сечокам'яна хвороба, папілома сечового міхура.

С. Пієлонефрит, туберкульоз нирки.

Д. Рак нирки, рак сечового міхура.

Е. Гіперплазія передміхурової залози, пухлина сечівника.

9. Хворий, 68 років, звернувся в поліклініку зі скаргою на виділення сечі червоного кольору ("як кров"). Такі виділення з'явилися раптово, не викликають неприємних відчуттів. За допомогою ще не звертався. Лікування не проходив. Працює на промисловому хімічному комбінаті в цеху. Лікар поліклініки запідозрив рак нирки. Призначте спеціальні обстеження.

А. Загальні аналізи сечі та крові, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини.

В. КТ черевної порожнини, аналіз крові, екскреторна урографія.

С. УЗД черевної порожнини, загальні аналізи крові та сечі, реографія, екскреторна урографія.

Д. МРТ органів черевної порожнини, визначення в крові онкомаркерів, загальний аналіз крові.

Е. УЗД органів черевної порожнини, цистоскопія, біохімічні аналізи крові.

**10. Хворий, 56 років, госпіталізований в онкологічну клініку зі скаргами на виділення сечі кров'янистого характеру. Виділення з'явилися раптово, не викликають неприємних відчуттів. За допомогою не звертався. Лікування не проходив. Працює на промисловому деревообробному комбінаті в цеху. В поліклініці під час УЗД в нижньому полюсі лівої нирки виявлено пухлинне утворення неправильної округлої форми розміром близько 7 см, з нечіткими контурами. Діагноз: підозра на рак нирки. Призначте додаткові клінічні обстеження для уточнення діагнозу.**

А. МРТ, коагулограма крові.

В. КТ, рентгенограма черепа, оглядова рентгенограма органів черевної порожнини.

С. УЗД органів черевної порожнини, пункційна біопсія нирки, екскреторна урографія.

Д. Рентгенографія органів грудної клітки, МРТ головного мозку, визначення специфічного онкомаркера крові, екскреторна урографія.

Е. Екскреторна урографія, аналіз сечі, МРТ органів черевної порожнини.

**11. Хвора, 63 років, скаржиться на незвичайний біль у поперековій ділянці зліва, загальну слабкість, виділення сечі кров'янистого характеру, зрідка буває підвищення температури тіла до 37,5 °С. Встановіть діагноз і призначте спеціальне обстеження.**

А. Гострий нефрит. Загальні аналізи крові та сечі; УЗД органів черевної порожнини; визначення артеріального тиску; коагулограма крові; біохімічні аналізи крові.

В. Сечокам'яна хвороба нирки. Загальні аналізи крові та сечі; УЗД органів черевної порожнини; екскреторна урографія.

С. Туберкульоз нирки. Загальні аналізи крові та сечі; УЗД органів черевної порожнини; рентгенографія органів грудної клітки; фібробронхоскопія; шкірні проби на туберкульоз.

Д. Хронічний цистит. УЗД органів черевної порожнини та таза; загальні аналізи крові та сечі; екскреторна урографія; коагулограма крові; рентгенографія органів грудної клітки; радіоізотопна ренографія.

Е. Рак ниркової миски. Загальні аналізи крові та сечі; УЗД органів черевної порожнини; екскреторна урографія; коагулограма крові; цистоскопія; рентгенографія органів грудної клітки; КТ або МРТ; цитологічне дослідження сечі; аналізи на RW та ВІЛ-інфекцію.

## 16.2. Рак сечового міхура

**12. Назвіть основні причини виникнення раку сечового міхура.**

А. Професійні шкідливості; репродуктивні фактори; надлишкова маса тіла, порушення характеру харчування.

В. Затримка сечовипускання, куріння, канцерогени, хронічні запальні процеси.

С. Харчові канцерогени; забруднення зовнішнього середовища, радіаційне опромінення.

Д. Порушення харчування, спадкові та екологічні фактори.

Е. Перенесені хронічні захворювання, спадкові фактори.

**13. Визначте найчастішу гістологічну форму раку сечового міхура.**

А. Плоскоклітиний рак.

В. Аденокарцинома.

С. Перехідноклітиний рак.

Д. Дрібноклітиний рак.

Е. Базаліома.

**14. Визначте найпоширеніші методи діагностики раку сечового міхура.**

А. КТ, УЗД черевної порожнини.

В. Цистоскопія з біопсією.

С. МРТ, визначення онкомаркерів.

Д. Цистографія, лімфосканування.

Е. Екскреторна урографія, сонографія.

15. Назвіть перші симптоми раку сечового міхура.  
 А. Поліурія, біль над лоном.  
 В. Ніктурія, затруднення сечовипускання.  
 С. Гематурія, дизурія.  
 Д. Олігурія, біль у тазу.  
 Е. Странгурія, порушення загального стану.
16. Який стан пухлини належить до стадії T<sub>1</sub> раку сечового міхура?  
 А. Пухлина не визначається.  
 В. Поширюється на поверхневий м'язовий шар.  
 С. Поширюється на внутрішній м'язовий шар.  
 Д. Поширюється на субепітеліальну сполучну тканину.  
 Е. Поширюється на сусідні органи.
17. Визначте оптимальне лікування раку сечового міхура в стадії T<sub>1</sub>.  
 А. Цистектомія + імунотерапія.  
 В. Хіміотерапія + цистектомія.  
 С. Імунотерапія + променева терапія.  
 Д. Трансуретральна резекція + хіміо- або імунотерапія.  
 Е. Променева терапія + трансуретральна резекція.
18. Визначте основне лікування раку сечового міхура в стадії T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>.  
 А. Трансуретральна резекція + хіміотерапія.  
 В. Хіміотерапія + трансуретральна резекція.  
 С. Радикальна цистектомія + симптоматична терапія.  
 Д. Променева терапія + симптоматична терапія.  
 Е. Імунотерапія + поліхіміотерапія.
19. Хворий, 60 років, скаржиться на дискомфорт під час сечовипускання. Двічі протягом тижня спостерігав незначне рожеве забарвлення сечі. До лікарів не звертався і не лікувався. Поставте попередній діагноз.  
 А. Папілома сечового міхура.  
 В. Папілома правої нирки.

- С. Рак сечового міхура.  
 Д. Папілома сечового міхура і правобічний гідронефроз.  
 Е. Камінь сечового міхура.

20. Хворий, 63 років, звернувся в поліклініку з скаргами на дискомфорт під час сечовипускання. Протягом тижня спостерігав рожеве забарвлення сечі. До лікарів не звертався і не лікувався. У лікаря виникла підозра на рак сечового міхура. Призначте попереднє обстеження хворому.

- А. КТ, УЗД тазових органів, екскреторна урографія.  
 В. Загальний аналіз сечі, УЗД тазових органів, цистоскопія.  
 С. УЗД тазових органів, цистоскопія, загальний аналіз крові.  
 Д. Цистоскопія, фотодинамічна діагностика, лімфографія таза.  
 Е. МРТ, визначення онкомаркерів, рентгенографія легень.

21. Хворий, 70 років, скаржиться на дискомфорт під час сечовипускання. Протягом 5 днів спостерігає рожеве забарвлення сечі. До лікарів не звертався і не лікувався. Під час УЗД: на правій бічній стінці сечового міхура виявлено утворення до 5 см у діаметрі. Визначається розширення миски правої нирки і правого сечовода по всій його довжині. В аналізі сечі: еритроцити. У поліклініці встановлено діагноз: пухлина сечового міхура. Хворий направлений на госпіталізацію. Призначте обстеження хворому для встановлення клінічного діагнозу.

- А. Рентгенографія легень, аналіз крові та сечі, цистоскопія.  
 В. Аналіз крові та сечі, КТ і МРТ, дослідження онкомаркерів.  
 С. Цистоскопія, коагулограма, рентгенографія легень.  
 Д. Екскреторна урографія, УЗД, загальний аналіз крові.  
 Е. УЗД органів таза та черевної порожнини, цистоскопія з біопсією, рентгенографія грудної клітки.

### 16.3.1. Рак яєчка

22. Виділіть групу факторів ризику виникнення раку яєчка.  
 А. Сексуальна гіперфункція, туберкульоз яєчок, гіперплазія передміхурової залози.  
 В. Сексуальна гіперфункція, локальне варикоцеле, водянка яєчка.

- С. Крипторхізм, травма, гіпоплазія яєчок.  
 Д. Статеве утримання, вживання настою звіробою, гіпоспадія.  
 Е. Гіперстенічний тип будови тулуба, надмірне вживання продуктів з вітаміном Е, пахвинно-калиткова грижа.



23. Виділіть найбільш інформативні онкомаркери раку яєчка.

- A. Лактатдегідрогеназа.
- B. Метилтестостерон.
- C. Естрогени.
- D.  $\alpha$ -Фетопротеїн.
- E.  $\beta$ -Хоріонічний гонадотропін.

24. Виділіть передракові захворювання яєчка.

- A. Гострий орхіт, епідидиміт.
- B. Варикоцеле судин яєчка, гідроцеле.
- C. Хронічний цистит, простатит.
- D. Хронічний орхіт, крипторхізм.
- E. Баланопостит, гонорейний уретрит.

25. Назвіть перші суб'єктивні симптоми, характерні для рака яєчка.

- A. Виділення сперми з кров'ю.
- B. Виражений больовий синдром.
- C. Ніктурія, часте сечовипускання.
- D. Безболісне збільшення органа.
- E. Симптоми Кохера, дизуричні розлади.

26. Визначте перші об'єктивні симптоми, характерні для рака яєчка.

- A. Болючість під час пальпації.
- B. Симптом Кеніга, флюктуація.
- C. Збільшене щільне яєчко.
- D. Варикоцеле венозних судин.
- E. Усе разом.

27. Визначте найінформативніший метод діагностики раку яєчка.

- A. УЗД калитки.
- B. Пункційна біопсія.
- C. Екскреторна урографія.
- D. Визначення пухлинних маркерів.
- E. КТ органів черевної порожнини.

28. Яка гістологічна форма раку яєчка зустрічається найчастіше?

- A. Некласифікована пухлина.
- B. Гонадобластома.
- C. Гермінативна пухлина.
- D. Негермінативна пухлина.
- E. Вторинна пухлина.

29. Оберіть головний шлях поширення раку яєчка.

- A. Інфільтративний ріст.
- B. Гематогенне метастазування.
- C. Лімфогенне метастазування.
- D. Метастазування в кістки.
- E. Імплантаційне метастазування.

30. Яке найбільш небезпечне передракове захворювання яєчка?

- A. Аденома над'яєчка.
- B. Гідроцеле калитки.
- C. Пахвинно-каліткова грижа.
- D. Хронічний орхіт.
- E. Крипторхізм.

31. У поліклініку до хірурга звернувся чоловік, 56 років. Скаржиться на періодичний помірний біль і появу нечіткого новоутворення у лівій пахвинній ділянці. Хворіє близько 5 міс., відколи вперше відчув дискомфорт у пахвинній ділянці. Утворення поступово збільшується. Хворий не лікувався. Під час об'єктивного обстеження виявлена відсутність у калитці лівого яєчка. У пахвинній ділянці у каналі латеральніше зовнішнього пахвинного кільця пальпується овоїдне, гладеньке, відносно чітке, безболісне ущільнення розмірами 3×4 см. Визначте попередній діагноз.

- A. Крипторхізм лівого яєчка.
- B. Пухлина лівого яєчка.
- C. Хронічний орхіт дистопованого лівого яєчка.
- D. Туберкульоз дистопованого лівого яєчка.
- E. ВІЛ-інфекція.

32. У поліклініку звернувся чоловік, 62 років, зі скаргами на безболісну пухлину в калитці. Хворіє близько 7 міс., коли вперше помітив новоутворення. Не лікувався. Під час об'єктивного обстеження виявлене збільшене праве яєчко до 5 см у діаметрі. Воно гладеньке, безболісне, рухоме, щільно еластичне, зливається з над'яєчком. Пахвинні та клубові лімфатичні вузли не збільшені, рухомі, безболісні. Встановіть попередній діагноз.

- A. Орхоепідидиміт правого яєчка.
- B. Пухлина правого яєчка.
- C. Хронічний орхіт правого яєчка.
- D. Туберкульоз правого яєчка.
- E. Водянка правого яєчка.

33. В поліклініку звернувся чоловік, 68 років, зі скаргами на наявність пухлини в калитці. Хворіє близько 6 міс., коли вперше помітив новоутворення. Не лікувався. Під час об'єктивного обстеження виявлено збільшене ліве яєчко до 7 см у діаметрі. Воно гладеньке, безболісне, рухоме, щільно еластичне, зливається з над'яєчком. Пахвинні та клубові лімфатичні вузли не збільшені, рухомі, безболісні. Призначте спеціальне обстеження.

- A. КТ і сонографія тазових органів.

В. Загальні аналізи крові та сечі + флюорографія органів грудної клітки.  
С. УЗД калитки + визначення онкомаркера.

Д. МРТ органів таза + екскреторна урографія.  
Е. Діафаноскопія яєчка + радіонуклідне сканування.

### 16.3.2. Рак передміхурової залози

**34. Визначте групу найбільш високого ризику виникнення раку передміхурової залози.**

А. Характер дієти, зовнішні канцерогени, гіпертиреоз, велика кількість сексуальних партнерок.  
В. Проліферативна нодозна гіперплазія, атрофія передміхурової залози, розростання атипового епітелію, ПІН, склерозуючий аденоз.  
С. Туберкульозний простатит, сексуальні розлади, гіпофункція надниркової залози, надлишкова маса тіла.  
Д. Хронічний простатит, цукровий діабет, венеричні захворювання, зловживання білковою їжею, гіперінсоляція.  
Е. Куріння, спадковість, генетичні фактори, гіповітаміноз, гіперфункція загруднинної залози.

**35. Визначте найбільш інформативний антиген, що підтверджує рак передміхурової залози.**

А. СА 19—9.  
В.  $\alpha$ -Фетопротейн.  
С. РЕА.  
Д. Серотонін.  
Е. ПСА.

**36. Назвіть перші суб'єктивні симптоми раку передміхурової залози.**

А. Поліурія, макрогематурія, загальна слабкість, блювання.  
В. Ніктурія, біль у промежині, порушення сну.  
С. Мікрогематурія, біль над лоном, схуднення.  
Д. Олігурія, зникнення апетиту, підвищення артеріального тиску.  
Е. Залишкова сеча, піурія, підвищена температура тіла.

**37. Який метод діагностики раку передміхурової залози найбільш поширений?**

А. Сонографія.  
В. Пальцеве ректальне дослідження.  
С. Остеосцинтиграфія.  
Д. МРТ.  
Е. Трансопераційна біопсія.

**38. Назвіть метод дослідження передміхурової залози, який доцільно використовувати як скринінгове дослідження раку.**

А. Пункційна біопсія.  
В. Комп'ютерна томографія.  
С. Сонографія.  
Д. Екскреторна урографія.  
Е. Загальний аналіз сечі.

**39. Який найефективніший метод лікування раку передміхурової залози I—II стадії?**

А. Поліхіміотерапія + телегамматерапія.  
В. Радикальна операція.  
С. Неoad'ювантна поліхіміотерапія + радикальна операція.  
Д. Імунотерапія + поліхіміотерапія.  
Е. Гормонотерапія + імунотерапія.

**40. При яких захворюваннях передміхурової залози найбільше збільшується продукція ПСА?**

А. Доброякісна гіперплазія.  
В. Раковий процес.  
С. Хронічний простатит.  
Д. Аденома передміхурової залози.  
Е. Нормальний стан.

**41. Хворий, 62 років, звернувся в поліклініку зі скаргою на брудну сечу та часте сечовипускання. Такі симптоми з'явилися близько 4 міс. назад і поступово наростають. За медичною допомогою звернувся вперше. Лікування не проводив. Працює на промисловому хімічному заводі в цеху. Встановіть попередній діагноз.**

А. Цистит, хронічний простатит.  
В. Пієлонефрит, туберкульоз нирки.  
С. Сечокам'яна хвороба, папілома сечового міхура.  
Д. Рак передміхурової залози, рак сечового міхура.  
Е. Гіперплазія передміхурової залози, пухлина сечівника.

**42. Хворий, 68 років, звернувся в поліклініку зі скаргою на часте сечовипускання, яке його турбує вночі (5—7 разів). Розлади сечовипус-**

кання помітив 5 міс. назад, частота їх постійно наростає. За допомогою не звертався. Лікування не проводив. Працює на птихофермі. Лікар поліклініки висловив підозру на рак нарки. Призначте спеціальні дослідження.

А. Загальні аналізи сечі та крові, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини.

В. Аналіз крові, екскреторна урографія, КТ органів черевної порожнини.

С. УЗД органів черевної порожнини, аналізи крові та сечі.

Д. МРТ органів черевної порожнини, визначення онкомаркерів крові, загальний аналіз крові.

Е. УЗД органів черевної порожнини, пальцеве ректальне дослідження, визначення ПСА та загальні аналізи сечі і крові.

### 16.3.3. Рак статевого члена

43. Назвіть найпоширенішу гістологічну форму рака статевого члена.

А. Базально-клітинний рак.

В. Плоскоклітинний рак.

С. Меланома.

Д. Перехідно-клітинний рак.

Е. Дрібноклітинний рак.

44. Яка патологія найчастіше призводить до раку статевого члена?

А. Цистит, пієліт.

В. Уретрит, баланіт.

С. Фімоз, парафімоз.

Д. Баланопостит, лімфаденіт пахвинний.

Е. Гонорея, м'який шанкер.

45. Вкажіть місце найчастішої локалізації раку статевого члена.

А. Крайня плоть.

В. Головка статевого члена.

С. Корінь статевого члена.

Д. Сечівник.

Е. Кавернозні тіла.

46. Назвіть лімфатичні вузли, в які насамперед метастазує рак статевого члена.

А. Середостіння, клубові.

В. Пахові, парааортальні.

С. Клубові, пахвинно-стегнові.

Д. Парааортальні, клубові.

Е. Паракавальні, парааортальні.

47. Хворий, 53 роки, 2 тиж. назад помітив на головці статевого члена виразкоподібне утворення розміром близько 0,5 см, яке закривається шкіркою крайньої плоти. Суб'єктивних відчуттів не відмічає. Самостійно лікуватися мазями, але покращення не настало. Під час

об'єктивного обстеження збільшення пахвинних лімфатичних вузлів не виявлено. Хворий госпіталізований в стаціонар. Поставте попередній діагноз.

А. Баланопостит, сифіліс.

В. Рак статевого члена?

С. Трофічна виразка, баланопостит, туберкульозна виразка.

Д. М'який шанкер, гонорея.

Е. ВІІ-інфекція, саркома Капоші.

48. Хворий, 62 років, госпіталізований до онкологічної клініки зі скаргами на виразку на головці статевого члена, яку помітив 6 днів назад. Суб'єктивних відчуттів не відмічає. Пробував самостійно лікуватися мазями, але покращення не настало. Об'єктивно: виразкоподібне утворення розміром близько 0,8 см, яке закривається шкіркою крайньої плоти, збільшення пахвинних лімфатичних вузлів не виявлено. В поліклініці встановлено діагноз: рак статевого члена. Призначте повне клінічне обстеження для уточнення діагнозу.

А. МРТ органів черевної порожнини, інцизійна біопсія, загальні аналізи сечі та крові.

В. УЗД органів таза, черевної порожнини та пахвинних лімфатичних вузлів, інцизійна біопсія.

С. УЗД таза, інцизійна біопсія, визначення онкомаркерів.

Д. Біопсія мазком-відбитком. УЗД органів черевної порожнини, урографія.

Е. УЗД органів таза, інцизійна біопсія, екскреторна урографія.

Відповіді: 1—А; 2—С; 3—В; 4—Д; 5—Д; 6—Д; 7—Д; 8—Д; 9—С; 10—Д; 11—Е; 12—В; 13—С; 14—В; 15—С; 16—Д; 17—Д; 18—С; 19—С; 20—В; 21—Е; 22—С; 23—Е; 24—Д; 25—Д; 26—С; 27—В; 28—С; 29—В; 30—Е; 31—В; 32—В; 33—С; 34—В; 35—Е; 36—В; 37—В; 38—С; 39—В; 40—В; 41—Д; 42—Е; 43—В; 44—С; 45—В; 46—С; 47—В; 48—В.

### **ПУХЛИНИ КІСТОК І М'ЯКИХ ТКАНИН**

#### **17.1. ПУХЛИНИ КІСТОК**

##### **17.1.1. ПЕРВИННІ ПУХЛИНИ КІСТОК**

Первинні пухлини кісток — група новоутворень, що виникають безпосередньо в самій кістці з різних тканинних елементів, що входять до її складу. Ці пухлини можуть бути різними за тканинною і гістологічною будовою. Деякі з них утворені із клітинних елементів сполучної тканини, що мають здатність до формування кістки і хряща, інші — із кровотворної тканини кісткового мозку, кровоносних судин або інших тканин, що не здатні до кісткоутворення. Відповідно до клінічних особливостей і реакції на лікування первинні пухлини кісток поділяють на злоякісні, доброякісні і проміжні. Кожна із цих підгруп поєднує певні пухлини, подібні між собою за клінічним перебігом, рентгенологічними ознаками, мікроскопічною характеристикою і за ступенем чутливості до лікувального впливу.

**Епідеміологія.** Первинні злоякісні пухлини кісток трапляються рідко. За зведеними даними, пухлини кісток становлять 0,2 % усіх онкологічних захворювань. Доброякісні пухлини кісток спостерігають у 2—2,5 рази рідше, ніж злоякісні. У структурі пухлинного ураження кісток первинні злоякісні пухлини становлять 1—1,5 %, доброякісні — 2,5—3 %, метастази в кістки — 96 %.

Захворюваність на первинні пухлини кісток у чоловіків становить 1 випадок на 100 тис. населення, у жінок — 0,6—0,7. Серед дорослого населення України стандартизований показник захворюваності в чоловіків — 1,5 на 100 тис. чоловічого населення, у жінок — 0,9 на 100 тис. жіночого населення.

На відміну від більшості інших поширених злоякісних новоутворень (рак грудної залози, шлунка, легені) злоякісні пухлини кісток найчастіше виникають в осіб молодого віку (середній вік — 28—32 роки), наприклад понад 50 % випадків остеогенної саркоми припадає на вік до 20 років. Зокрема остеосаркома і саркома Юїнга здебільшого уражує дітей і підлітків. Однак хондросаркома, фібросаркома і злоякісна фіброзна гістіоцитома найчастіше виникають у дорослих. Переважно уражуються довгі трубчасті кістки й кістки таза. Більше ніж 50 % усіх патологічних вогнищ локалізуються у метаепіфізах кісток, що формують колінний суглоб, причому процес поширюється до діафіза й епіфіза, проте на суглоб через суглобовий хрящ не переходить. Найпоширенішою первинною злоякісною пухлиною кісткової тканини є остеосаркома, за нею — хондросаркома і саркома Юїнга.

В Україні кожний п'ятий первинний хворий зі злоякісним новоутворенням скелета звертається по медичну допомогу із процесом IV стадії, тому проблема своєчасної діагностики залишається актуальною. З огляду на низьку частоту виникнення масовий скринінг здорового населення на предмет виявлення пухлин кісток не проводять. Через це будь-яка вираженість болю у кістках, особливо в

осіб молодого віку, зумовлює необхідність проводити рентгенологічне дослідження у двох проекціях з уважним вивченням знімків досвідченим рентгенологом і невідкладним направленням пацієнта в онкологічний заклад.

**Етіологію і патогенез** первинних пухлин кісток остаточно не з'ясовано. Розвиток пухлин кісток зумовлюють деякі дизембріональні порушення, вплив променевих і хімічних факторів. В експерименті на тваринах пухлини кісток виникали після впливу радіоактивного стронцію. Описано випадки розвитку остеосаркоми на тлі довготривалого перебування металевого імпланту в кістці, остеомієліту, після впливу іонізуючого випромінювання, хронічного травматичного впливу.

До передпухлинних станів належать кістково-хрящові екзостози і деформуючий остеоз (хвороба Педжета).

Хромосоми більшості типів остеосаркоми мають клональні хромосомні аберації. Структурні зміни представлені зазвичай у вигляді характерних комплексів у зонах lp11-13, lq11-12, lq21-22 та ін. У разі найагресивнішої остеосаркоми визначають ампліфікацію CDK4 і MDM2. У кожному другому випадку остеосаркоми виявляють підвищену експресію генів MET і FOS. Суттєву допомогу в класифікації і диференціальній діагностиці можуть надати дослідження на молекулярному і генетичному рівнях при саркомі Юїнга і низькодиференційованій саркомі.

Первинні пухлини кісток утворені з патологічно змінених кісток, хрящів, судин, нейрогенних структур, елементів ното хорди або змішаних структурних елементів мезенхімального походження.

**Класифікація.** У 2002 р. ВООЗ опублікувала нову класифікацію пухлин кісток, у якій вперше наведено принципи гістологічного градуювання пухлин кісток, що відображають «біологічну поведінку» новоутворень. У цій класифікації пухлини кісткового скелета поділено на 3 групи — доброякісні, злоякісні і проміжні.

Доброякісні пухлини мають повільний ріст, чіткі контури, добре виражені межі з прилеглими нормальними тканинами, не дають метастазів, рідко рецидивують після радикального лікування.

Злоякісні новоутворення кісток характеризуються агресивним клінічним перебігом, швидким інфільтруючим ростом, стертістю меж із прилеглими тканинами, здатністю метастазувати і рецидивувати після радикального лікування.

Групу так званих проміжних (невизначеної «поведінки», напівзлоякісних, потенційно злоякісних) пухлин кісткового скелета характеризує помітно агресивний клінічний перебіг, нерідко інфільтруючий ріст і схильність до рецидивування. Однак ці пухлини ніколи не дають віддалених метастазів.

**Класифікація пухлин кісток ВООЗ (6-е видання, 2002 р.):**

1. Остеогенні (кісткоутворювальні) пухлини.
2. Хрящоутворювальні пухлини.
3. Фіброгенні пухлини.
4. Нейроектодермальна пухлина (саркома Юїнга, пухлина Аскіна).
5. Фіброгістіоцитарні пухлини.
6. Пухлини гемапоетичної системи.
7. Злоякісні гігантоклітинні пухлини (остеокластоми).
8. Хордальні пухлини кісток.
9. Ураження суглобів.
10. Злоякісні пухлини кісток імуногемопоетичного походження.
11. Змішані або різнорідні мезенхімальні пухлини кісток.

## Класифікація пухлин кісток за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)

### Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами кісток є вузли, що розташовані відповідно до локалізації первинної пухлини. У тому разі, коли статус вузлів не можна оцінити клінічно або морфологічно, класифікують  $N_0$ , а не  $N_X$  або  $pN_X$ .

|          |                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $T_1$    | Пухлина менша ніж 8 см                                                                                  |
| $T_2$    | Більша ніж 8 см                                                                                         |
| $T_3$    | Пухлина, не обмежена в ураженій кістці                                                                  |
| $N_1$    | Уражені регіонарні лімфатичні вузли                                                                     |
| $M_{1a}$ | Уражені легені                                                                                          |
| $M_{1b}$ | Інші віддалені органи<br>Високодиференційована (низький grade)<br>Низькодиференційована (високий grade) |

### Групування за стадіями

|            |            |            |            |                 |
|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| Стадія IA  | $T_1$      | $N_0, N_X$ | $M_0$      | Низький grade   |
| Стадія IB  | $T_2$      | $N_0, N_X$ | $M_0$      | Низький grade   |
| Стадія IIA | $T_1$      | $N_0, N_X$ | $M_0$      | Високий grade   |
| Стадія IIB | $T_2$      | $N_0, N_X$ | $M_0$      | Високий grade   |
| Стадія III | $T_3$      | $N_0, N_X$ | $M_0$      | Будь-який grade |
| Стадія IVA | Будь-яка T | $N_0, N_X$ | $M_{1a}$   | Будь-який grade |
| Стадія IVB | Будь-яка T | $N_1$      | Будь-яка M | Будь-який grade |
|            | Будь-яка T | Будь-яка N | $M_{1b}$   | Будь-який grade |

Ступінь гістологічної злоякисності (G) оцінюють шляхом визначення рівня диференціювання пухлини і ядерного поліморфізму. Якщо клітини пухлини зберігають подібність до клітинних елементів тканини, з якої вони походять, пухлина добре (високо) диференційована, а якщо за клітинами пухлини не можна або важко визначити її походження, така пухлина низько (мало) диференційована. Рівень диференціювання клітин кісткової пухлини перебуває у зворотній залежності зі ступенем її ядерного поліморфізму. Низький ступінь гістологічної злоякисності відповідає I ( $G_1$ ) і II ( $G_2$ ) ступеню злоякисності, що своєю чергою відповідає високому і помірному рівню диференціювання пухлини, а високий ступінь гістологічної злоякисності — III ( $G_3$ ) і IV ( $G_4$ ) ступеню злоякисності, тобто низькому рівню диференціювання пухлини або повній відсутності її диференціювання. Саркома Юїнга завжди належить до ступеня злоякисності  $G_4$ .

Клінічна картина різних пухлин кісток рідко має будь-які специфічні ознаки, за якими можна точно диференціювати варіанти доброякісних і злоякісних ново-

утворень. Кісткові пухлини зазвичай проявляються болем різного ступеня інтенсивності, виникненням припухлості в ділянці ураження, а пізніше — порушенням функції кінцівки. У пізній стадії розвитку новоутворення можуть спостерігатися патологічні переломи. Під час огляду нерідко можна виявити змінене забарвлення шкіри в ділянці ураженої кістки, розширення підшкірних вен, гіперемію, припухлість. Під час пальпації нерідко визначають кісткову щільність нерухомого утворення, болючість, іноді пульсацію (у разі ангіосаркоми).

Основний і найчастіший клінічний симптом злоякісних новоутворень кісток — біль (у 70 % пацієнтів). Характерним є стійкий, прогресуючий біль, який посилюється вночі, погано і на короткий час купірується вживанням ненаркотичних анальгетиків. Біль може бути різної інтенсивності. Що агресивніше злоякісне новоутворення і що швидше воно росте, то вираженішим є больовий синдром.

Наступні за частотою симптоми — наявність пухлиноподібного утворення й обмеження рухомості в прилеглому суглобі, особливо при хрящоутворювальних злоякісних пухлинах, що трапляються переважно в разі повільного росту пухлин із невираженим больовим синдромом. Обмеження рухомості в суглобі можливе в разі локалізації пухлини поблизу суглоба, що є найхарактернішим для вторинної хондросаркоми, яка розвивається із кістково-хрящового екзостозу. Однак обмеження рухомості в суглобі може бути зумовлене і вираженим больовим синдромом. При високозлоякісних пухлинах (остеосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, саркома Юїнга) через інфільтративний ріст пальпується припухлість над пухлиною без чітких меж, з венозним малюнком і гіперемією шкіри.

Загальний стан хворих із пухлинами кісток тривалий час може залишатися задовільним. Незначне схуднення, субфебрильна температура тіла, анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ з'являються зазвичай у хворих із давнішим пухлинним процесом. Отже, результати клінічного обстеження не дають змоги отримати достатньо інформації для проведення диференціальної діагностики характеру пухлинного процесу в кістці.

Водночас деякі чинники можуть допомогти в диференціальній діагностиці тих чи тих пухлин кісток. Так, у дітей віком до 10 років, підлітків і осіб віком до 25 років серед усіх пухлин кісткової тканини найчастішими є саркома Юїнга і лімфосаркома, у осіб віком понад 40 років — міелома й фібросаркома.

Наступний чинник — локалізація пухлини. Остеосаркома й фібросаркома розвиваються переважно у довгих трубчастих кістках, хондросаркома, міелома, пухлина Юїнга — у кістках таза й тулуба, адамантинома — у великогомілковій або малогомілковій кістці.

Важливою вважають також локалізацію пухлини у самій кістці. Так, остеосаркома зазвичай уражує метафізи довгих трубчастих кісток, хондробластома — епіфізи, саркома Юїнга — діафізи.

Зміни в складі білої і червоної крові, найхарактерніші для запальних процесів у кістковій тканині, не мають суттєвого значення. Винятком можуть бути лише деякі з пухлинних процесів кісткової тканини. Так, при множинній мієломі порушується співвідношення білкових фракцій крові. Підвищується загальний вміст білка на тлі низького вмісту альбуміну. У сечі виявляють білок Бенс-Джонса, відсутній у сечі здорових осіб. При остеобластокластомі може підвищуватися рівень кальцію в крові.

У хворих з остеосаркомою вміст ЛФ у сироватці крові на 10—50 одиниць і більше перевищує нормальний вміст цього ферменту. ЛФ може бути маркером активності пухлинного процесу: вміст її підвищується у хворих із високозлоякісними пухлинами кісток, а знижується під час проведення спеціального лікування (це сприятливий прогностичний чинник).

### 17.1.2. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

#### *Остеогенні пухлини*

**Остеома** — відносно рідкісна (3 % усіх первинних і 10 % усіх доброякісних новоутворень кісткового скелета) доброякісна кісткова пухлина розміром зазвичай менша ніж 1 см у найбільшому вимірюванні. Після досягнення діаметра близько 1 см остеодна остеома припиняє свій ріст. Хворіють пацієнти віком 10—30 років, майже не хворіють особи середнього й літнього віку. Остеома завжди буває одиничним пухлинним ураженням, найчастіше локалізується в довгих трубчастих кістках нижніх кінцівок, рідше — у плечовій кістці, кістках кисті, стопи, тазовій кістці й хребцях. У довгих трубчастих кістках уражує метафіз, у хребцях — дужки. У 85 % хворих остеома розташовується у кортикальному шарі кістки. Основний симптом остеоми — біль, що посилюється вночі, інтенсивний, постійний, триває роками. Пальпаторно визначають болюче ущільнення. Характерний симптом остеодної остеоми — зникнення болю після вживання аспірину. Випадків малігнізації остеодних остеом не описано. Після хірургічного лікування рецидивів не буває.

**Доброякісна остеобластома** — доброякісна кісткоутворювальна пухлина з гістологічною структурою, подібною до такої остеодної остеоми, але характеризується більшими розмірами (понад 1 см) і практично повною відсутністю будь-якої зони реактивного кісткоутворення. У 50 % випадків остеобластома виникає в осіб віком до 20 років. Найчастіше уражуються хребці, потім стегнова, великогомілкова кістка, ребра, дрібні кістки стоп і кистей. Процес перебігає агресивніше, ніж при остеомі. При ураженні хребця можлива компресія спинного мозку або його корінців. Лікування хірургічне, рецидивів не описано.

#### *Хрящоутворювальні пухлини*

**Остеохондрома** — доброякісне екзофітне утворення на зовнішній поверхні кістки з кістковою основою (ніжкою), зверху вкрите хрящовою тканиною. Найбільше поширена доброякісна пухлина кісткового скелета (понад 40 % серед доброякісних і не менше ніж 20 % усіх кісткових пухлин). Солітарні остеохондроми не малігнізують, водночас 10 % множинних остеохондром трансформуються у хондросаркоми. У 70 % випадків розвиваються в осіб віком до 20 років. Розташовуються переважно в довгих трубчастих кістках, у метафізі нижнього відділу стегнової або верхнього відділу великогомілкової кістки. Біль зазвичай відсутній. Під час пальпації виявляють щільне нерухоме безболісне утворення з горбистою або шорсткуватою поверхнею. Лікування хірургічне. Можливі рецидиви.

**Хондрома** — поширена (від 10 до 27 % доброякісних пухлин кісток і до 12 % усіх новоутворень кісткової системи) доброякісна пухлина, утворена з гіалінового хряща. У 5—8 % випадків хондрома трансформується у хондросаркому. За будовою щільна, на розрізі має вигляд гіалінового хряща, може досягати великих



розмірів. Зазвичай (80 %) хондрому виявляють в осіб віком понад 10, рідше — понад 20 років. Частіше (80 %) хондрома локалізується у коротких трубчастих кістках кистей і стоп, дуже рідко — у ребрах і довгих трубчастих кістках, ще рідше — у кістках таза і хребцях. У разі розташування хондроми в кістковомозковій порожнині її називають «енхондрома», у зовнішньому шарі кістки — «екхондрома», якщо розміщується поза кісткою, щільно прилягаючи до окістя, — «періостальна», або «юкстакортикальна» хондрома. Хондроми бувають поодинокі і множинні. Ріст хондроми повільний, біль має періодичний, ниючий характер, іррадіює у прилеглий суглоб.

### 17.1.3. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

#### *Остеогенні пухлини*

**Остеосаркома (остеогенна саркома)** — злоякісна пухлина кісток. Залежно від переважання кісткоутворення або руйнування кістки виділяють *остеобластичну* й *остеолітичну* форми остеосаркоми. Остеосаркома — відносно рідкісне злоякісне новоутворення із показником захворюваності у середньому 0,75 на 100 тис. населення. У структурі злоякісних новоутворень кісткового скелета питома вага — 30 %. Найчастіше (80 %) трапляється в осіб віком 10—25 років, в осіб віком до 10 і понад 40 років буває вкрай рідко. Чоловіки хворіють у 1,5 раза частіше. Остеосаркома може виникнути в будь-якій частині кісткового скелета, але найчастіше — у метафізах довгих трубчастих кісток, у 75—80 % із них — у стегновій і великогомілкової кістках.

Головний симптом — локальний біль у ділянці росту пухлини. Через 2—3 міс. у міру росту можуть виникнути припухлість і гіперемія шкіри, якщо пухлина поблизу суглоба — порушення функції суглоба. Метастазування гематогенне — у легені, печінку, головний і спинний мозок. У 80 % хворих з остеосаркомою на момент виявлення вже є метастази в легенях, навіть якщо їх не визначають рентгенологічно. Украв рідко метастазує у регіонарні лімфатичні вузли.

Суттєва діагностична ознака остеосаркоми — збережена структура прилеглого суглоба й інтактна епіфізарно-хрящова пластинка.

Лікування остеосарком включає комплекс передопераційної хіміопроменевої терапії і радикальне хірургічне лікування. У хворих, у яких остеосаркома після хіміопроменевої терапії некротизується на 90 %, настає майже 100-відсоткова 5-річна виживаність.

#### *Хрящоутворювальні пухлини*

**Хондросаркома** — злоякісна пухлина, утворена з хрящової тканини. Відносно часта пухлина кісткового скелета (10 % усіх злоякісних пухлин скелета). Здебільшого трапляється у пацієнтів віком 30—60 років, у чоловіків — у 2 рази частіше. Переважно розміщується в проксимальних відділах довгих трубчастих кісток, серед яких у 50 % випадків — у проксимальному відділі стегнової кістки, трохи рідше — у кістках, що формують колінний суглоб, і ще рідше — у кістках, які формують плечовий суглоб.

Спочатку клінічні прояви хондросаркоми незначні. Біль мало виражений, випадково можна виявити під час пальпації пухлиноподібне утворення. Пальпаторно іноді можна визначити флуктуацію в зоні утворення, що не зміщується віднос-

но кістки. Близьке розташування до суглоба призводить до порушення функції останнього. Високодиференційована хондросаркома може рости від 3 до 10 років, низькодиференційована — від 3 до 12 міс. Для осіб молодого віку характерні зазвичай бурхливий початок і короткий анамнез (1—3 міс.). Метастазування гематогенне — у легені, печінку, головний і спинний мозок. Дуже рідко метастазує у регіонарні лімфатичні вузли.

На відміну від остеосаркоми хондросаркома може поширюватися на суглоб і руйнувати суглобовий хрящ, на суглобову поверхню іншої кістки.

Лікування зазвичай радикальне хірургічне. Променева й хіміотерапія навіть у режимі перфузії не дають позитивного лікувального ефекту. У разі неправильно обраної органозберігальної операції виникає рецидив. Вживаність хворих молодого віку вдвічі нижча, ніж пацієнтів віком понад 30 років.

### *Нейроектодермальна пухлина*

**Саркома Юїнга** — одна з найбільш злоякісних і поширених первинних пухлин кісткового скелета, становить близько 10 % усіх випадків саркоми кісток, посідає 3-є місце серед злоякісних пухлин кісткового скелета, поступаючись за частотою остеосаркомі і хондросаркомі. У дітей саркома Юїнга займає 2-є місце після остеосаркоми. Саркому Юїнга виявляють у 90 % у хворих віком 10—15 років. Рідко уражує дітей віком до року і дорослих віком понад 50 років. У хлопчиків ризик захворіти у 2 рази вищий. Клінічно це солітарне утворення, що може уражувати будь-які кістки скелета, але найчастіше локалізується в діафізах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, потім — у кістках верхніх кінцівок, кістках таза. Поширення на найближчий суглоб не визначено.

Саркома Юїнга характеризується загальними симптомами гострого запального процесу, нагадуючи початок остеомієліту, з підвищенням температури тіла до 38—39 °С, лейкоцитозом, збільшенням ШОЕ. У 80 % хворих з'являється періодичний переміжний біль, як при остеомієліті, що однак не такий постійний, різноманітний за характером й інтенсивністю: гострий, різучий, ниючий, від несилено вираженого тупого до нестерпного. Ремісія, що виникає після курсу протизапальної терапії, може зумовити торпідний перебіг і помилкове лікування процесу впродовж кількох років. У пізній стадії з'являються метастази в легенях, середостінні, надниркових залозах, печінці, інших кістках, а іноді в регіонарних лімфатичних вузлах.

Рентгенологічно спостерігають розширення (руйнування) кісткомозкової порожнини в центральних відділах довгої трубчастої кістки з подальшим поширенням нею пухлини. Пухлина остеолітична, тому вогнище деструкції має вигляд нашарованих один на одного округлих або овальних дефектів, що нагадують дрібноніздрюватий малюнок.

Хірургічне лікування саркоми Юїнга не має переваг над променевою терапією, а в деяких випадках зумовлює генералізацію процесу. Основний метод лікування — комбінування променевої і хіміотерапії. Причому чутливість саркоми Юїнга до променевого лікування настільки висока, що цю її властивість можна використати для діагностики.

Прогноз дуже несприятливий. Метастази виникають приблизно через 11 міс. від початку лікування, а тривалість життя від початку лікування становить у середньому 18 міс., у 50 % хворих метастази з'являються упродовж першого півріччя після завершення лікування.

**Мієлома (множинна мієлома, мієломна хвороба, хвороба Рустницького — Калера, мієлоїдна саркома)** — системне злоякісне лімфопроліферативне захворювання з ураженням кісткового мозку. Відбувається розростання плазматичних клітин різного ступеня зрілості, що характеризуються клітинним атипізмом. Найчастіше хворіють чоловіки віком 60—70 років, діти хворіють дуже рідко. Множинна мієлома становить третину всіх пухлин кісток і не менше ніж половину всіх злоякісних новоутворень кісткового скелета.

Основний клінічний симптом мієломи — біль у кістках, що переважно містять червоний кістковий мозок (плоскі й короткі кістки, кістки склепіння черепа і таза, хребці, ребра, груднина). Рідко, але можуть уражатися і довгі трубчасті кістки — стегнова, плечова, ключиця. Від початку хвороби біль буває несилим, часто мігрує, пізніше стає сильним, прогресує аж до появи патологічних переломів. До больового синдрому приєднуються загальна слабкість, прогресивне схуднення аж до кахексії, анемія, геморагії. Порушується білковий обмін — визначається парапротеїноз зі зміною характеру імуноглобулінів сироватки крові (гіперглобулінемія), у сечі — патологічний білок Бенс-Джонса. Клінічний перебіг мієломи може бути або швидкопрогресуючим (8—10 тиж.), або повільнопрогресуючим (2—4 роки). Хворі гинуть від ускладнень: ниркової недостатності, амілоїдозу внутрішніх органів, інфекційних процесів.

Рентгенологічно визначають множинні літичні вогнища розміром 2—3 см з вираженими контурами, що іноді зливаються між собою.

У діагностиці мієломної хвороби важливу роль відіграє мікроскопічне дослідження біопсійного матеріалу — трепанобіоптатів кісткового мозку.

Основний метод лікування при множинній мієломі — комбінована хіміотерапія. Прогноз при множинній мієломі несприятливий — 50 % хворих помирають упродовж 2 років.

**Солітарна мієлома (плазмоцитома, ізольована мієлома)** — одиничне вогнище проліферації у кістках плазматичних клітин різного ступеня зрілості. На солітарну мієлому хворіють особи чоловічої статі віком 30—40 років. Локалізація ураження — як і при множинній мієломі (плоскі кістки — хребці, ребра, лопатка, кістки черепа, рідше — проксимальні відділи довгих трубчастих кісток).

Клінічно перебіг солітарної мієломи спокійніший, триваліший, місцеві симптоми переважають над загальними. Основний симптом — біль у місці локалізації пухлинного вогнища. При солітарній мієломі зазвичай немає протеїнурії, анемії, кахексії. Змін у кістковому мозку в разі стеральної пункції також немає.

Рентгенологічно визначають чітко відмежовану ділянку руйнування кісткової тканини, ніздрювату структуру, іноді пухлину — за злуттям кістки і збільшенням її об'єму.

Основний метод лікування — хірургічний, що полягає в резекції ураженого відділу кістки. Операцію доповнюють променевою терапією і курсами ад'ювантної хіміотерапії.

Солітарна мієлома без лікування рано чи пізно завершується генералізацією процесу, а після хірургічного лікування в поєднанні із променевою терапією у 35 % випадків еволюціонує в множинну мієлому в термін від 3 до 12 років. Прогноз при солітарній мієломі кращий, ніж при множинній, але в цілому залишається непередбачуваним, тому що генералізація процесу може настати в різні терміни.

**Діагностика** пухлин і пухлиноподібних захворювань кісткового скелета має свої методологічні особливості, що принципово відрізняються від методів діагностики пухлин інших локалізацій.

**Правильний діагноз** можна встановити, лише зіставивши результати обстеження, отримані спільно хірургом, рентгенологом і патологом. Найважливіший метод діагностики пухлин кістки — рентгенологічне дослідження, яке починають зі стандартної рентгенографії у двох проєкціях. Рентгенологічний метод дає змогу встановити точну локалізацію патологічного вогнища в кістці, що також допомагає в диференціальній діагностиці тих чи інших пухлин кісткової тканини.

При болю в ділянці колінного суглоба і без змін на рентгенограмах необхідно провести рентгенографію таза і кульшових суглобів (при ураженні ділянки кульшового суглоба біль нерідко іррадіює в колінний суглоб).

Рентгенологічна картина доброякісних пухлин характеризується правильною формою пухлини та її структурного малюнка, чіткими контурами, правильністю процесів скостеніння і нормальним ступенем звапніння.

При злаякісних новоутвореннях кісток рентгенологічно виявляють реакцію окістя у вигляді голчастого або цибулинного періоститу, або козирка (трикутника) Кодмана. На рентгенограмі трикутник Кодмана має вигляд кута, утвореного піднятим неураженим окістям і підлеглим кортикальним шаром. Простір між окістям і кортикальним шаром заповнений реактивною кісткою.

Рентгенологічно злаякісна пухлина характеризується контурами неправильної форми, руйнуванням кісткової тканини з утворенням крайового дефекту або внутрішньокісткового вогнища, безладним структурним малюнком, неправильним нерівномірним скостенінням і звапнінням, періостальною реакцією.

Основні рентгенологічні симптоми злаякісних новоутворень кісток — вогнища деструкції кістки, що можуть бути літичними, пластичними або змішаними, наявність тонких ниткоподібних структур (спікул), що виходять із періоста і розташовуються майже перпендикулярно, трикутник Кодмана і аморфні хмароподібні кальцифікати або нерівномірні вогнища осифікації у м'якотканинній частині пухлини, що іноді за щільністю і розмірами буває більшою, ніж центральні відділи пухлини.

Іноді пухлина повністю розміщена за межами кістки, але завжди пов'язана з нею широкою або вузькою основою (остеома, остеохондрома). Рентгенологічно м'якотканинний компонент кісткової пухлини відповідає її кістковій частині (хондросаркома).

Патологічні переломи виникають у 10—15 % хворих (при літичних вогнищах деструкції). Варто пам'ятати, що патологічні переломи можуть виникати при доброякісних пухлинах і непухлинних захворюваннях (солітарна кісткова кіста, остеопороз), а також при метастатичному ураженні.

У разі виникнення сумнівів щодо діагнозу і неможливості повністю виключити кісткову пухлину проводять повторне рентгенологічне дослідження через 2—4 тиж.

Наступний, не менш важливий метод діагностики як первинних, так і, особливо, вторинних злаякісних новоутворень кісток, — остеосцинтиграфія. Вона ґрунтується на візуалізації процесу інтенсивного обміну мінеральних сполук у кістках. Патологічні вогнища характеризуються прискореним відновленням скла-

дових елементів. Останніми роками як радіоактивну мітку найчастіше застосовують препарат  $^{99m}\text{Tc}$ .

КТ часто дає змогу точніше визначити межі поширення пухлини, а також уточнити взаємовідношення первинного вогнища і прилеглих м'яких тканин.

Окрім установлення точних даних про локалізацію процесу в скелеті рентгенологічні, остеосцинтиграфічні, топометричні дослідження дають інформацію про солітарність або множинність вогнищ ураження, а також ступінь його поширення в межах кістки і в прилеглі м'які тканини.

Підтвердити діагноз злоякісного новоутворення кісток можна лише за результатами гістологічного дослідження біопсійного матеріалу. За підозри на пухлинний процес у кістці біопсію необхідно сприймати як відповідальну операцію, що потребує певного досвіду хірурга. Тканину патологічного вогнища необхідно брати з глибоких його відділів і з периферичних зон разом із прилеглими тканинами. У разі взяття матеріалу із центральної частини пухлини існує небезпека зачепити некротичну ділянку або вогнище крововиливу. А в разі взяття матеріалу з периферичних ділянок пухлини можна встановити наявність інфільтративного росту, а також фіброзної капсули.

Перевагу варто віддавати відкритій біопсії під загальним знеболюванням, яка полягає у вирізання всієї пухлини (ексцизійна біопсія) або її фрагмента (інцизійна біопсія).

Іноді пункційну біопсію можна виконати за допомогою спеціальних троакарів або трепанів (трепанобіопсія) без розрізання м'яких тканин.

Найпростішим у плані отримання і оброблення матеріалу для аналізу вважають метод аспіраційної (тонкоголкової) біопсії. Матеріал з вогнища ураження беруть шляхом аспірації через голку шприца. Його можна використовувати лише для цитологічного дослідження, оскільки в досліджуваний матеріал потрапляють невеликі комплекси клітинних елементів. Діагностична значущість цього методу поступається методам відкритої біопсії і трепанобіопсії, однак головна перевага методу аспіраційної біопсії полягає в тому, що його можна застосовувати в амбулаторних умовах, повторно проникати у важкодоступні ділянки — хребет, крижово-клубовий суглоб, усередину суглобів.

**Диференціальну діагностику** злоякісних новоутворень кісток часто доводиться проводити з непухлинними процесами в кістковій тканині, гігантоклітинними пухлинами й аневризмальними кістами кісток.

Оскільки 80 % злоякісних новоутворень кісток метастазують у легені, рентгенографію органів грудної порожнини слід виконувати всім без винятку пацієнтам, при цьому флюорографія неприпустима.

Диференціальна діагностика з різними пухлинами й пухлиноподібними захворюваннями кісток ґрунтується на знаннях клінічних проявів, локалізації кожного захворювання, зіставленні рентгенологічних симптомів, характерних для кожної пухлини, і морфологічному дослідженні біопсійного матеріалу.

**Лікування.** Вибір методу лікування злоякісних новоутворень кісткової і хрящової тканини ґрунтується на гістологічній формі пухлини, стадії захворювання і можливому обсязі хірургічного втручання.

При первинних злоякісних новоутвореннях кісток здебільшого потрібне комбіноване лікування з використанням хіміо- і/або променевої терапії і хірургічних втручань. Важливо враховувати ступінь чутливості різних типів злоякісних ново-

утворень кісток до променевої і хіміотерапії. Зокрема пухлини із хрящової тканини не чутливі до іонізуючого випромінювання і хіміопрепаратів, тому єдиний ефективний метод лікування при цих злоякісних новоутвореннях — радикальна операція.

Навпаки, пухлина Юїнга, низькодиференційована хондросаркома, остеосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, лімфома кісток характеризуються агресивним перебігом і схильністю до раннього метастазування, тому лікування при цих пухлинах має бути комплексним. Окрім місцевого впливу на пухлину у вигляді променевого і хірургічного лікування необхідно проводити курси поліхіміотерапії. Іноді основне значення мають променева і хіміотерапія, а хірургічні втручання відіграють допоміжну роль.

У разі віддалених метастазів на перше місце виходять медикаментозні методи лікування. Іноді при вираженій відповіді на поліхіміотерапію можна проводити хірургічне видалення первинної пухлини та її віддалених метастазів.

У лікуванні доброякісних пухлин головним методом є хірургічний.

**Хірургічне лікування** полягає в радикальному видаленні первинної пухлини з прилеглою здоровою кісткою, м'якотканинним компонентом (із дотриманням футлярності й зональності), профілактиці рецидивів і метастазів. Хірургічні втручання при злоякісних новоутвореннях кісток бувають *інвалідизуючі* (ампутація, екзартикуляція) й *органозберігальні* (зберігають кінцівку).

Інвалідизуючі операції показані в разі місцево-поширеної саркоми, що захоплює магістральні судини й нерви, шкіру, а також у разі загрози розпаду пухлини.

Органозберігальна резекція за радикальністю й абластичністю виконання не повинна поступатися відповідній ампутації/екзартикуляції. У ділянці плечового поясу радикальною органозберігальною операцією вважають міжлопатково-грудну резекцію; у ділянці тазового поясу — міжклубово-черевну резекцію; на кінцівках — резекцію суглобового кінця або тотальне видалення довгої трубчастої кістки. У такому разі видаляють не лише уражений відділ кістки, а й усі м'які тканини сегмента.

Для заміщення великих пострезекційних дефектів завдовжки від 16 до 26 см, що становить від 40 до 60 % вихідної довжини сегмента, у клініці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського професор О.І. Блискунов розробив і сконструював спеціальний інтрамедулярний дистракційний апарат. Оскільки його конструктивна міцність і стабільність фіксації кісткових фрагментів дає можливість здійснювати навантаження на оперовану кінцівку, зберігаючи її опороздатність, він виконує не лише функцію тимчасового ендопротеза діафіза, а й функцію інтрамедулярного дистрактора, що заміщує кістковий дефект. Це сприяє повному відновленню довжини кінцівки за рахунок утворення дистракційного регенерату.

Застосовування методів передопераційної хіміопроменевої терапії дає змогу зменшити розміри пухлини, що сприяє розмежуванню її псевдокапсулою і перевести її з ампутабельної форми в резектабельну. У разі правильного планування хірургічного лікування органозберігальні операції можна виконати у 75 % хворих.

**Променева терапія** має обмежене самостійне значення, її використовують у поєднанні з хіміотерапією або як передопераційну підготовку в разі деяких радіочутливих злоякісних новоутворень кісток із СВД до 40—50 Гр. Метод, доза і джерело опромінення залежать від локалізації, розмірів, гістологічної структури пух-

лини, віку хворого, тяжкості супутньої патології і характеру запланованого хірургічного втручання. Вибір методу променевої терапії переважно визначається морфологічною будовою злоякісного новоутворення кісткової тканини з урахуванням розбіжностей у радіочутливості.

При таких злоякісних новоутвореннях, як саркома Юїнга, первинна кісткова гоміопіна і неогіопіна лімфома, плазмацитома, передбачають обов'язкове застосування променевої терапії у комплексі з хіміотерапією і хірургічним втручанням. У разі неможливості проведення органозберігальної операції променеву терапію вважають основним методом у комплексі інших методів лікування. У разі відмови хворого від операції або за наявності протипоказань вдаються до променевої терапії в дозі 60 Гр.

Застосування щадних режимів опромінення, радіопротекторів, медикаментозних засобів, що поліпшують у пострадіаційний період мікроциркуляцію в опроміненних тканинах, мінімізує небезпеку виникнення післяпроменевих ушкоджень або індукування іонізуючим випромінюванням нових пухлин.

**Хіміотерапія.** При злоякісних новоутвореннях кісток найчастіше проводять поліхіміотерапію із застосуванням препаратів, що потенціюють дію один одного. Застосовують як системну, так і регіонарну хіміотерапію. Останній метод ефективніший, тому що дає змогу накопичити в пухлині високу концентрацію препарату. Регіонарну хіміотерапію здійснюють через катетер, уведений в артерію. До регіонарної хіміотерапії вдаються лише в разі солітарного ураження і для передопераційної підготовки хворого. У разі генералізації процесу показана системна хіміотерапія.

З урахуванням біологічних особливостей остеосаркоми передопераційна хіміотерапія спрямована на ранній вплив на субклінічні метастази, зменшення розмірів первинної пухлини й поліпшення особливостей органозберігальних операцій. Неогіопіна хіміотерапія стала стандартом лікування остеосарком у більшості клінік світу. У лікуванні злоякісних новоутворень кісток найчастіше застосовують такі препарати: метотрексат, доксорубіцин, цисплатин, іфосфамід, етопозид, комбінація яких у високих дозах дає змогу досягти вираженого терапевтичного ефекту у 60—70 % хворих. При цьому виконання органозберігальних операцій збільшується до 80—90 %. Стандартний режим хіміотерапії при остеосаркомі включає проведення чотирьох курсів передопераційної хіміотерапії з інтервалом між курсами 3—4 тиж. Після індукційної хіміотерапії наступним етапом лікування є виконання операції. Після операції необхідно провести 6-місячний курс ад'ювантної хіміотерапії за тією самою схемою.

Останніми десятиліттями значного успіху досягнуто в комбінованому і комплексному лікуванні саркоми Юїнга й остеогенної саркоми. При локалізованій формі саркоми Юїнга на першому етапі рекомендують до 6 циклів хіміотерапії. Загалом після операції проводять до 8 курсів лікування.

У разі генералізованої форми саркоми Юїнга залежно від локалізації метастазів лікування можна доповнити локальним впливом на вогнища пухлини. У разі поширених і великих локалізованих уражень (особливо нерезектабельних) як консолідація отриманої ремісії показана високодозова поліхіміотерапія з аутоотрансплантацією периферичних стовбурових клітин крові. Такий варіант лікування дещо знижує ризик прогресування у прогностично несприятливих групах хворих.

**Диспансеризація.** Контрольне клінічне обстеження включає фізикальний огляд, загальний і біохімічний аналіз крові з обов'язковим дослідженням ЛФ, рен-

тенографію або КТ органів грудної клітки й зони операції, УЗД органів черевної порожнини, остеосцинтиграфію. Такий комплекс обстеження необхідно проводити у хворих із високозлоякісними пухлинами кісток кожні 3 міс. упродовж перших трьох років, далі кожні 6 міс. до 5-го року і надалі 1 раз на рік. У хворих із низьким ступенем злоякісності пухлин кісток зазначені дослідження проводять 1 раз на 3 міс. упродовж 1-го року життя, потім 1 раз на 6 міс. упродовж 2 років і далі 1 раз на рік.

У середньому 95 % локальних рецидивів виникають у термін до 2 років після операції. Повторне лікування рецидивів зазвичай пов'язане з менш сприятливим прогнозом.

**Прогноз.** Після радикального комбінованого лікування віддалені наслідки залежать від типу злоякісного новоутворення кісткової тканини. Після комплексного лікування остеосаркоми ІІВ стадії 5-річна безрецидивна виживаність становить 50 %, а загальна — 80 %. При хондросаркомі залежно від ступеня анаплазії пухлини 5- і 10-річна виживаність варіює від 83 і 77 % (при І стадії злоякісності) до 11 і 0 % (при недиференційованій хондросаркомі) відповідно. П'ятирічна виживаність становить у середньому 60—70 %. При саркомі Юїнга 5-річна виживаність коливається від 60 до 80 %.

Після паліативного лікування медіана виживаності варіює у широких межах і становить близько 12 міс. У цілому 27,4 % дорослих хворих на первинну саркому кісток помирають упродовж року.

**Профілактика.** Специфічна первинна профілактика саркоми скелета ґрунтується на обмеженні надходження в організм радіонуклідів і на відмові від іонізуючого опромінення при доброякісних ураженнях скелета.

Вторинна профілактика полягає у своєчасній діагностиці й лікуванні передпухлинних уражень кісток: екзостозів, що швидко ростуть, і остеохондропатії.

#### 17.1.4. ВТОРИННІ ПУХЛИНИ КІСТОК

До вторинних пухлин кісток належать новоутворення різного походження і неоднакової структури, що виникають поза кісткою й уражують її вдруге, тобто розвиваються в кістках із клітин, занесених кровотоком із метастазуючих злоякісних новоутворень інших органів. Метастазування у кістки відбувається внаслідок проникнення ракових клітин із кісткового мозку в кістку.

За частотою ураження метастазами кістки посідають 3-є місце після ураження метастазами легень і печінки. Первинне вогнище зазвичай локалізується у грудній, передміхуровій і щитоподібній залозах, легені, а також у нирці. Метастази локалізуються переважно в осевих відділах скелета, частіше в тілах хребців, що пов'язано з особливостями кровопостачання їх, дещо рідше — у ребрах і кістках таза. Частоту ураження скелета метастазами наведено в порядку зниження: хребет (до 60 %), кістки таза (до 50 %), ребра (до 30 %), нижні кінцівки (до 25 %), кульшовий суглоб (до 25 %), кістки склепіння черепа (до 20 %). У хребті 70 % метастазів розташовуються в грудному і груднинно-поперековому відділах, 20 % — у поперековому і крижовому відділах, 10 % — у шийному відділі. Компресія спинного мозку в 5 % хворих — перший прояв злоякісного процесу, що потребує виявлення первинного вогнища.

**Клінічна картина.** Основні ознаки метастатичного ураження скелета — біль, патологічні переломи й гіперкальціємія. Біль як перший симптом відзначають



70 % хворих із метастазами в кістках. Виникнення болю зумовлене в основному розтягненням окістя пухлиною. Патологічні переломи більше притаманні метастазам раку грудної залози й нирки у зв'язку з переважно літичним характером ураження кісток. При раку легень патологічні переломи спостерігають рідше через швидкий перебіг захворювання і коротку тривалість життя, недостатню для повного розвитку вогнища деструкції. Гіперкальціємію визначають у 10 % хворих із метастазами в кістках.

**Діагностика.** Діагностувати кісткові метастази можна за допомогою рентгенологічних методів дослідження (рентгенографія у двох проекціях, КТ), МРТ і радіонуклідних методів дослідження.

Виявити метастази у кістках під час рентгенологічного дослідження можна, якщо літичне вогнище перевищує 1 см у діаметрі. Томографічні методи дослідження у діагностиці кісткових метастазів використовують тоді, коли неможливо однозначно трактувати зміни, одержані під час рентгенологічного дослідження. КТ вирізняється більшою специфічністю і дає змогу зафіксувати остеобластичні й літичні метастази. Визначити метастатичні вузли на ранній стадії (до розвитку реакції з боку кісткової тканини) можна за допомогою МРТ.

Радіонуклідний метод дослідження (остеосцинтиграфія) ґрунтується на застоюванні остеотропних радіофармпрепаратів, що фізіологічно включаються у мінеральний і біохімічний обмін кістки. Отримуване зображення кісткового скелета прямо залежить від інтенсивності тканинного метаболізму в кістковій тканині. Від того моменту, коли кістка починає зазнавати патологічних структурних змін, порушується нормальний перебіг процесів мінералізації кісткової тканини, що зумовлює зміни фіксації радіоіндикатора.

Остеосцинтиграфія належить до методів найбільш раннього виявлення патологічних вогнищ. Недоліком остеосцинтиграфії є відносно невисока специфічність, тобто здатність накопичувати радіофармпрепарат у кістковій тканині не лише в разі руйнування її пухлиною, а й при різних патологічних процесах, що унеможлиблює однозначне трактування побаченого. Лише поєднання кількох методів дослідження дасть змогу правильно діагностувати метастатичне ураження кісток.

Для радіонуклідної візуалізації кісток застосовують різні фосфатні сполуки, мічені низькоенергетичним із коротким життям ізотопом технецію  $^{99m}\text{Tc}$ . Метастатичне ураження кісток на скінтиграмах визначають у вигляді множинних вогнищ патологічного накопичення радіофармпрепарату в різних відділах скелета.

**Лікування.** При солітарних метастазах показане хірургічне лікування, яке проводять так само, як і при первинних злоякісних новоутвореннях скелета. При множинних метастазах із патологічними переломами кістки (або загрозою таких) і/або вираженням больовим синдромом показана паліативна операція, спрямована лише на поліпшення якості життя пацієнта (резекція з сіндопротезуванням, встановлення штифтів і пластин і т. д. аж до ампутації кінцівки).

Також проводять променеви терапію або системну хіміотерапію (за умови, якщо пухлина чутлива до таких впливів). У разі високого ризику перелому лікування необхідно починати зі стабілізації ураженої пухлиною кінцівки.

**Прогноз** після паліативного лікування метастазів у кістках, особливо при синхронному ураженні внутрішніх органів, несприятливий. Після радикального лікування солітарних метастазів хворі іноді живуть багато років.

## 17.2. ПУХЛИНИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Відповідно до визначення ВООЗ пухлини м'яких тканин — це усі неепітеліальні пухлини (саркоми), крім новоутворень ретикулоендотеліальної і кістково-суглобової системи. Під м'якими тканинами кінцівок і тулуба мають на увазі всі анатомічні утворення, розташовані між шкірою і кістками скелета, — підшкірну жирову клітковину, пухкий жировий міжм'язовий прошарок, синовіальну тканину, посмуговані й гладкі м'язи. Один із важливих критеріїв, який дає змогу вважати, що пухлина утворена із м'яких тканин, — це її локалізація.

Саркоми м'яких тканин — група різних за своїми клінічними й морфологічними ознаками злоякісних новоутворень, що походять з будь-яких неепітеліальних позаскелетних тканин, за винятком ретикулоендотеліальної системи, глії й тканин, що підтримують внутрішні органи. Саркоми м'яких тканин розташовуються в усіх анатомічних ділянках, у 50 % випадків уражують м'які тканини кінцівок (1/3 випадків — нижні кінцівки, 15 % випадків — верхні), в 1/3 випадків локалізуються у черевній порожнині, з них 50 % становлять внутрішньочеревні вісцеральні саркоми (стромальні пухлини травного тракту і лейоміосаркоми), решту 50 % — ретроперитонеальні саркоми. Дуже рідко саркоми м'яких тканин локалізуються у ділянці голови і шиї.

**Епідеміологія.** М'які тканини становлять 2/3 маси тіла людини, однак частота пухлинних захворювань цієї локалізації не перевищує 2—5 % усіх злоякісних новоутворень. Переважна більшість із них — доброякісні й пухлиноподібні процеси в м'яких тканинах.

На саркоми м'яких тканин припадає приблизно від 1 до 2,5 % усіх злоякісних новоутворень у дорослих і 15 % у дітей, або 5—10 % усіх пухлинних і пухлиноподібних утворень м'яких тканин. У дитячому віці саркоми м'яких тканин за частотою посідають 5-е місце серед усіх злоякісних новоутворень. В Україні протягом багатьох років показник захворюваності на злоякісні новоутворення м'яких тканин зберігається у чоловіків на рівні 2,13, у жінок — 1,8 випадку на 100 тис. населення. У США щорічно реєструють до 9 тис. хворих на злоякісні новоутворення м'яких тканин, що становить 0,8 % від знову виявлених злоякісних пухлин, 3,5 тис. хворих помирають від цієї патології. Приблизно третину хворих становлять особи віком до 30 років.

**Етіологія.** Джерелом розвитку пухлин м'яких тканин можуть бути: ектодерма (шкіра та її придатки, шваннівські клітини, деякі похідні мезенхіми); мезодерма (фіброзна, жирова, м'язова тканина, судини, суглоби, суглобові сумки, серозні оболонки) й ендодерма. Найчастіше пухлини м'яких тканин утворюються з похідних мезенхіми.

У переважної більшості сарком м'яких тканин характер захворюваності спорадичний за відсутності очевидних генетичних або вогнищевих факторів ризику. Ризик розвитку сарком м'яких тканин значно підвищений у разі деяких генетичних порушень, зокрема синдрому базально-клітинних невусів, туберозного склерозу, хвороби Педжета (деформуючий остеоз), синдрому Вернера (множинний ендокринний аденоматоз), синдрому Гарднера (дифузний поліпоз товстої кишки). При хворобі Реклінгхаузена (нейрофіброматоз) приблизно в 15 % випадків розвивається нейрофібросаркома.

Описані випадки виникнення сарком у зоні опромінення, наприклад, після комбінованого лікування раку грудної залози (з латентним періодом приблизно 15 років після ад'ювантної променевої терапії), а також у віддалений термін після променевої терапії з приводу лімфогранулематозу. Причому частота виникнення сарком прямо пропорційна променевому навантаженню і тривалості періоду, що минув після іонізуючого опромінювання. Вживання хіміотерапевтичних препаратів, вплив деяких хімічних сполук, які використовують у виробництві, також підвищує ризик виникнення сарком.

Роль сторонніх предметів і імплантів в етіології сарком остаточно не доведено. Факторами, що провокують виникнення зокрема ліпосарком, вважають хронічні травми, подразнення м'яких тканин. Лімфангіосаркоми можуть виникати внаслідок тривалого великого набряку, що розвинувся після аксилярної лімфаденектомії.

**Класифікація.** Злоякісні мезенхімальні пухлини утворюються з похідних мезенхіми. У мезенхімі в онтогенезі зароджується сполучна тканина, судини, м'язи, тканини опорно-рухового апарату, серозні оболонки, кровотворна система. За певних умов усі її похідні можуть бути джерелом пухлинного росту. Доброякісні і злоякісні мезенхімальні пухлини можуть розвиватися зі сполучної, або фіброзної (фіброма, фібросаркома), жирової (ліпома, ліпосаркома), м'язової (різні міоми й міосаркоми) тканини, кровоносних (ангіома, ангіосаркома) і лімфатичних (лімфангіома, лімфангіосаркома) судин, синовіальної (доброякісна і злоякісна синовіоми) і мезотеліальної тканини (доброякісна і злоякісна мезотеліоми).

У класифікації пухлин м'яких тканин існують значні труднощі, що пов'язано з великою кількістю варіантів будови цих пухлин — як злоякісних, так і доброякісних, а також із наявністю великої групи пухлиноподібних і так званих псевдосаркоматозних процесів.

Практично кожна нозологічна форма пухлин м'яких тканин має доброякісні і злоякісні аналоги. Злоякісну трансформацію доброякісної пухлини спостерігають дуже рідко.

Найчастіше виявляють рабдіоміосаркоми, фібросаркоми, ліпосаркоми, дещо рідше — злоякісні гістіоцити, саркоми м'яких тканин нез'ясованого генезу, синовіальні саркоми, лейоміосаркоми, злоякісні шванноми, ангіосаркоми та ін.

Часто (особливо в разі низького диференціювання злоякісних клітин) трапляється так, що визначити вихідну тканину пухлин майже неможливо. Зважаючи на це, важливу роль у диференціальній діагностиці пухлин м'яких тканин відіграє імуногістохімічне дослідження, що дає змогу визначити тип пухлини й уточнити її гістогенез. Варто пам'ятати, що навіть у разі отримання точного гістологічного висновку не можна з упевненістю прогнозувати клінічний перебіг пухлин м'яких тканин. Слід зазначити, що в 10 % випадків діагноз саркоми м'яких тканин є помилковим, у 20 % випадків гістологічний підтип саркоми визначають неправильно.

### **Класифікація раку м'яких тканин за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Правила класифікації**

Має бути гістологічне підтвердження діагнозу, що дає змогу виділити морфологічні підвиди пухлин.

### Саркома м'яких тканин

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| T <sub>1</sub>  | Менша ніж 5 см              |
| T <sub>1a</sub> | Поверхнева                  |
| T <sub>1b</sub> | Глибока                     |
| T <sub>2</sub>  | Більша ніж 5 см             |
| T <sub>2a</sub> | Поверхнева                  |
| T <sub>2b</sub> | Глибока                     |
| N <sub>1</sub>  | Регіонарні лімфатичні вузли |

### Групування за стадіями

|            |                 |                                 |                |                 |
|------------|-----------------|---------------------------------|----------------|-----------------|
| Стадія IA  | T <sub>1a</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Низький grade   |
|            | T <sub>1b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Низький grade   |
| Стадія IB  | T <sub>2a</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Низький grade   |
|            | T <sub>2b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Низький grade   |
| Стадія IIA | T <sub>1a</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Високий grade   |
|            | T <sub>1b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Високий grade   |
| Стадія IIB | T <sub>2a</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Високий grade   |
| Стадія III | T <sub>2b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>x</sub> | M <sub>0</sub> | Високий grade   |
| Стадія IV  | Будь-яка T      | N <sub>1</sub>                  | M <sub>0</sub> | Будь-який grade |
|            | Будь-яка T      | Будь-яка N                      | M <sub>1</sub> | Будь-який grade |

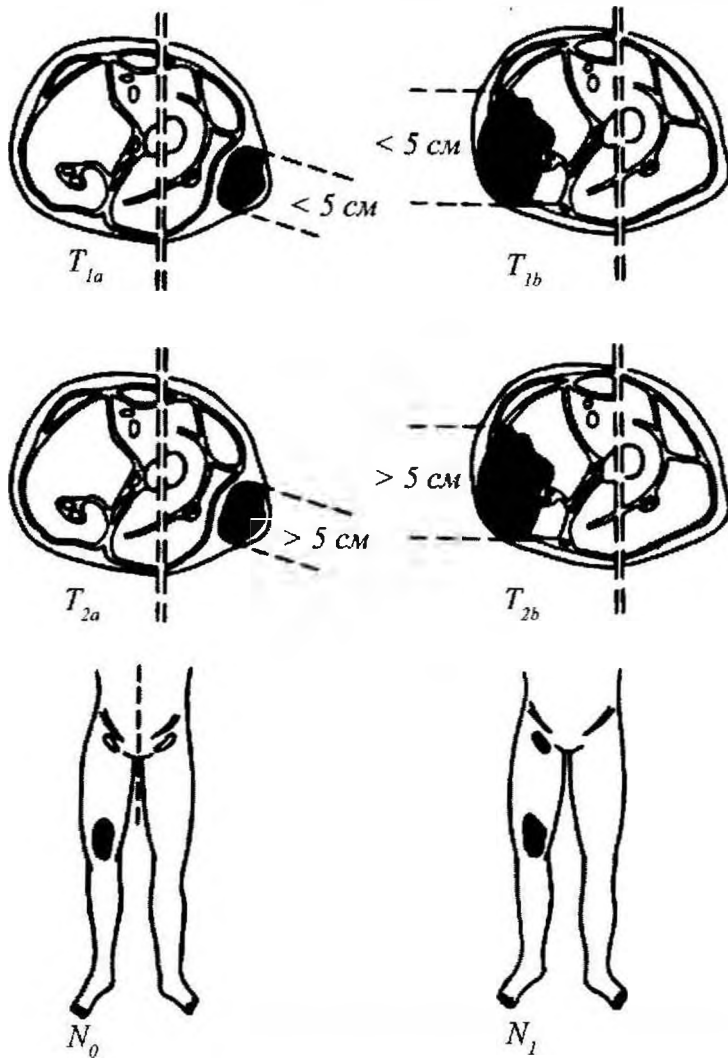
Анатомічну класифікацію стадій пухлин м'яких тканин показано на мал. 21.

**Клінічна картина.** У більшості випадків перший і єдиний симптом захворювання, що змушує пацієнта звернутися до лікаря, — наявність об'ємного утворення тієї чи іншої локалізації. Саркоми м'яких тканин найчастіше розташовуються в ділянці нижніх кінцівок і таза (40 %), верхніх кінцівок і плечового поясу (20 %), а також у заочеревинному просторі (20 %), рідше — у ділянці тулуба (10 %), голови й шиї (10 %).

Імовірність виявлення пухлини залежить від її локалізації та глибини розміщення в тканинах. Навіть відносно великі (пухлини опорно-рухового апарату до 15 см у діаметрі) глибокі пухлини в проксимальних відділах кінцівок (особливо в ділянці стегна або сідниці) часто залишаються непоміченими пацієнтами, тоді як поверхневі пухлини в ділянці передпліччя зазвичай стають очевидними при діаметрі меншому ніж 3 см, а на кистях рук — 0,5 см.

Найхарактерніша ознака, яка відрізняє саркому від доброякісної пухлини й непухлинних захворювань, — швидкість росту і обмеження її рухомості, що може варіювати від ледве вловимої фіксації до повного зрощення з підлеглими тканинами. Цей симптом зумовлений інфільтративним характером росту злоякісного новоутворення.

Під час пальпації пухлина зазвичай має щільноеластичну консистенцію, але може бути і м'якою. Пухлину на кінцівці вдається змістити лише в поперечному напрямку. Під час скорочення ураженої кінцівки або м'яза пухлина повністю



Мал. 21. Анатомічна класифікація стадій пухлини м'яких тканин

припиняє зміщуватися. Глибоко розташовані вузли, що врастають у підлеглу кістку, під час пальпації залишаються нерухомими. Новоутворення, що розвиваються в міжм'язових просторах під час розслаблення м'язів (особливо під наркозом), можуть чітко контуруватися і добре пальпуватися.

Злоякісні новоутворення м'яких тканин під час пальпації здебільшого безболісні. Якщо пухлина врастає в кістку, спостерігають стійкий больовий синдром. Вростання пухлини м'яких тканин у суглоб може призвести до контрактури. Однаково часто виявляють пухлини з горбистою або гладенькою поверхнею. З ростом пухлини та її поширенням на прилеглі органи і тканини можуть приєднатися інші симптоми — неврологічні порушення (у разі стиснення нервів), судинні роз-

лади (при стисненні магістральних кровеносних судин), біль у кістках (у випадку ураження окістя і кортикального шару), порушення функцій суміжних суглобів (у разі залучення до пухлинного процесу суглобової капсули) та ін.

Місцеве поширення пухлини відбувається переважно міжфасціальними просторами, уздовж нервів і судин. Саме так багато хто з дослідників пояснюють, що найчастіший шлях метастазування сарком м'яких тканин — гематогенний. У 70—80 % випадків метастази локалізуються у легенях, рідше — у кістках і печінці. Лімфогенний шлях метастазування менш характерний, проте ураження регіонарних лімфатичних вузлів спостерігають у 15—20 % випадків при ембріональних рабдоміосаркомах, синовіальних саркомах, ліпосаркомах, а при лейоміосаркомах — у 30 % випадків. Іноді трапляються віддалені метастази в лімфатичних вузлах середостіння, заочеревинного простору. Поява метастазів злоякісних новоутворень м'яких тканин у лімфатичних вузлах знижує 5-річну виживаність до 24 %, а при деяких формах — і до 6 %.

Для сарком м'яких тканин характерна висока частота місцевих рецидивів, що пов'язано з відсутністю справжньої капсули (внаслідок компресії пухлинних і нормальних клітин формується псевдокапсула), схильністю до інфільтративного росту і мультицентричності пухлинних зачатків, неадекватністю хірургічного втручання.

### 17.2.1. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ М'ЯКИХ ТКАНИН

**Фіброма** — пухлина, утворена зі сполучної (фіброзної) тканини, представлена вузлом диференційованої сполучної тканини. Пучки волокон і судин лежать у різних напрямках. Розрізняють два види фіброми: щільну з переважанням колагенових пучків над клітинами і м'яку, що складається з пухкої сполучної тканини з великою кількістю клітин за типом фібробластів і фіброцитів. Локалізація пухлини найрізноманітніша. Найчастіше трапляється в шкірі, матці, грудній залозі. На шкірі фіброма іноді має ніжку. Лікування лише хірургічне.

**Десмоїд** — різновид фіброми, здебільшого розташовується у передній стінці живота. За будовою нагадує щільну фіброму, але іноді виявляє схильність до інфільтративного росту. Після видалення може рецидивувати. Спостерігають переважно у жінок, під час вагітності може збільшуватися.

**Гістіоцитома (дерматофіброма)** — пухлина, що має вигляд невеликого вузла, на розрізі жовтого або бурого кольору. Найчастіше розміщується на шкірі ніг. Утворена із множинних капілярів, між якими лежить сполучна тканина.

**Фіброматоз** — диспластичні процеси сполучної тканини, що не мають ані ознак запалення, ані контурів певної пухлини. Фіброматоз виникає в усі періоди життя на будь-яких ділянках тіла, може бути локалізованим і генералізованим. Розрізняють вроджені, ювенільні і змішані форми фіброматозу.

**Екстраабдомінальний фіброматоз (агресивний фіброматоз, екстраабдомінальний десмоїд)** — група змішаних фіброматозів. Трапляється здебільшого в осіб молодого віку, розміщується у зоні апоневрозів і фасцій, переважно на кінцівках, плечовому поясі, сідницях. Десмоїд часто виникає на тлі рубців після травм, має інфільтративний ріст, схильний до рецидивування. Головний симптом — наявність щільного, що пальпується, пухлиноподібного утворення, рухомість якого прямо залежить від глибини інвазії в підлеглу тканину. Іноді десмоїд може інфіль-

травувати всю товщу передньої черевної стінки із вrostанням в органи черевної порожнини. У подібних випадках після хірургічного лікування часто розвиваються стійкі рецидиви.

**Ліпома** — одна з найчастіших (30—40 %) доброякісних пухлин, утворена із жирової тканини у вигляді вузла (вузлів). Локалізується скрізь, де є жирова тканина. Іноді ліпома не має чітких меж та інфільтрує міжм'язову сполучну тканину, зумовлюючи атрофію м'язів. Якщо ліпома росте в дермі, вона найчастіше інкапсульована, в інших ділянках тіла — слабо відмежована. Злоякісними частіше стають ліпоми, що розміщуються в заочеревинному просторі.

**Гібернома** (ліпома з ліпобластів, псевдоліпома) — рідкісна доброякісна пухлина на зразок бурого жиру у вигляді вузла із часточковою будовою, утвореного круглими або полігональними клітинами із зернистою або пінистою цитоплазмою через наявність жирових вакуолей. Розвивається у місцях, де міститься бурий жир (шия, пахвова ділянка, спина, середостіння). Не рецидивує і не метастазує.

**Лейоміома** — пухлина, утворена із гладких м'язів. Лейоміома може досягати великих розмірів, особливо у матці. Іноді в ній розвиваються явища некрозу, утворюються кісти, гіаліноз. Лейоміома може стати злоякісною. Генітальні лейоміоми калитки, що утворюються із м'язової оболонки, великих соромітних губ, промежини, соска грудної залози зазвичай гормонозалежні.

**Рабдоміома** — пухлина, утворена із посмугованих м'язів, що нагадують ембріональні м'язові волокна й міобласти, розвивається на ґрунті порушення розвитку тканини, поєднується з іншими вадами розвитку. Локалізується скрізь, де є посмуговані м'язи. Дуже рідко може локалізуватися в міокарді, являє собою помірно щільний вузол із чіткими межами, інкапсульована. Рецидиви бувають дуже рідко, метастазування не описано.

**Гемангіома** — доброякісна пухлина, що розвивається із судинних елементів. Збірне поняття, що включає новоутворення дизембріопластичного і бластоматозного характеру.

**Капілярна гемангіома** — пухлина м'яких тканин, найпоширеніша після ліпоми. Розташовується у шкірі, слизових оболонках травного тракту, печінці, переважно у дітей. Візуально має вигляд вузла червоного або синюшного кольору із гладенькою, горбистою або сосочковою поверхнею. Утворена із розгалужених судин капілярного типу.

**Венозна гемангіома** має вигляд вузла, утворена із судинних порожнин, стінки яких містять пучки гладких м'язів і нагадують вени. Локалізується переважно на слизовій оболонці носа, губи, на шкірі обличчя, кінцівок, у грудній залозі. Нерідко може ставати злоякісною і трансформуватися в ангіосаркому.

**Кавернозна гемангіома** локалізується в печінці, шкірі, губчастих кістках, м'язах, травному тракті, мозку у вигляді червоно-синього вузла, відмежованого від прилеглої тканини. Утворена з великих судинних тонкостінних порожнин (каверн), вистелених ендотеліальними клітинами й виповнених рідкою або зсілою кров'ю.

**Доброякісна гемангіоперицитома** — судинна пухлина з переважною локалізацією у шкірі і міжм'язових прошарках кінцівок. Має вигляд відмежованого щільного вузла червоного кольору. Може ставати злоякісною, даючи рецидиви й метастази. Озлоякіснення настає у 20 % дорослих, у дітей процес має доброякісний перебіг.

**Гломусна пухлина** (гломус-ангіома) — пухлина, утворена із щілиноподібних судин, вистелених ендотелієм і оточених муфтами з епітеліюідних (гломусних) клітин, багата на нервові закінчення, локалізується у шкірі кистей і стоп, переважно пальців.

**Лімфангіома** — пухлина, що розвивається із лімфатичних судин, які розростаються в різних напрямках і утворюють вузли або дифузне стовщення органа. Локалізується здебільшого на шиї, слизовій оболонці порожнині рота.

**Доброякісна синовіома без гігантських клітин** уражує здебільшого колінний суглоб у вигляді невеликих щільних вузлів. Може давати рецидиви й метастази, тому багато хто з дослідників зараховують її до злоякісного процесу.

**Доброякісна гігантоклітинна синовіома (нодулярний тендосиновіт)** — псевдопухлинний процес, у 15 % випадків виникає в ділянці синовіальної оболонки суглобів, у 80 % — у сухожилкових піхвах, у 5 % — у слизових сумках. Вузливаті утворення на пальцях кистей, рідше стоп і ще рідше — у ділянці великих суглобів. Найчастіше локалізується у міжфалангових суглобах. Хворіють переважно жінки віком 30—60 років. Процес часто рецидивує внаслідок неповного видалення, метастазів не дає.

**Нейрофіброма** — пухлина оболонки нервового стовбура будь-якої локалізації, але найчастіше розвивається у сідничному й міжреберних нервах. Пухлина може рости як від нерва до периферії, так і в товщі нервового стовбура. Трапляється в будь-якому віці. Має вигляд невеликого вузла щільноеластичної консистенції із гладенькою поверхнею, під час пальпації якого біль іррадіює за ходом нерва.

**Множинний нейрофіброматоз (хвороба Реклінгхаузена)** належить до групи диспластичних процесів, має схильність до озлоякіснення.

**Неврилемома (невринома, шваннома)** — доброякісна пухлина шваннівської оболонки, утворюється за ходом нервових стовбурів.

## 17.2.2. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ М'ЯКИХ ТКАНИН

**Фібросаркома** — пухлина волокнистої (фіброзної) сполучної тканини. Останніми роками ці форми пухлин стали називати позачеревними десмоїдосаркомами. Серед злоякісних новоутворень м'яких тканин фібросаркома становить найчисленнішу групу — від 16 до 55 %. Найчастіше локалізується на плечі, стегні. Може мати як вузлову будову з чітко окресленими краями, так і інфільтративну — без чітких меж зі стертими краями. Залежно від ступеня зрілості і взаємовідношень клітинних і волокнистих елементів пухлини розрізняють високо- і низькодиференційовані фібросаркоми. Високодиференційована фібросаркома росте повільно, має торпідний перебіг. Терміни появи рецидивів пізні (близько двох років). Віддалених метастазів зазвичай не дає. Хворі навіть за умови повторних рецидивів живуть довго. Низькодиференційована фібросаркома щільна, частіше болюча, пальпаторно — обмежено рухома або зрощена з підлеглими тканинами. У разі центрального розпаду пухлини спостерігають флуктуацію. Має швидкий і прогресивний ріст, вираженішу злоякісність і здебільшого дає гематогенні метастази в легені в терміни від кількох місяців до 1—2 років після лікування. Пухлині властива дуже висока здатність до рецидивування. Рецидиви з'являються в середньому через 1—1,5 року.



Рентгенологічне дослідження не дає змоги диференціювати один вид фібросаркоми від іншого. Лікування повинно мати комбінований характер, із перед- і післяопераційним опроміненням, що знижує ризик розвитку рецидивів і віддалених метастазів.

**Ліпосаркома (ліпобластична ліпома)** — пухлина м'яких тканин, утворена з жирових клітин. Частота ліпосаркоми серед злоякісних новоутворень м'яких тканин досягає 30 %. Локалізується переважно на сіднищах, стегнах і гомілкках, рідко — на голові, грудній клітці, кисті й стопі. Особливість міксоїдних ліпосарком — множинність ураження. Росте повільно, довгий час не дає метастазів. Іноді хворі з такою пухлиною до 10 років не звертаються до лікаря. Може досягати великих розмірів — до 10—20 см. На розрізі має сальну поверхню. Зазвичай не проростає у прилеглі тканини і не викривається виразками. Ліпосаркома має найвищу радіочутливість, тому лікування варто починати з передопераційного курсу іонізуючого опромінення. Попри рецидивування, метастазування зазвичай відсутнє. Іноді хворі живуть 5—10 років з гематогенними метастазами ліпосаркоми в легенях.

**Лейоміосаркома (злоякісна лейоміома)** — пухлина, утворена із непосмугованих м'язових клітин, відрізняється від лейоміоми вираженням клітинним і тканинним атипізмом, іноді атипізм досягає такого ступеня, що встановити гістогенез пухлини неможливо. Частота лейоміосаркоми — не більше ніж 2 % серед злоякісних новоутворень м'яких тканин. Здебільшого локалізується на кінцівках, уздовж великих вен, оскільки сама пухлина розвивається у стінках судин. Ріст пухлини швидкий: від моменту появи пухлини до початку лікування минає в середньому рік. Пальпаторно пухлина щільна, розташована глибоко в товщі м'яких тканин, обмежено зміщується не більше ніж на 5 см. Часто рецидивує, може проростати шкіру, утворюючи виразку. Лікування лише хірургічне. Лейоміосаркома здатна рано й бурхливо метастазувати як лімфогенним, так і гематогенним шляхом, переважно в легені.

**Рабдоміосаркома (злоякісна рабдоміома)** — пухлина, утворена з посмугованих м'язів. Будова пухлини вкрай поліморфна і лише наявність окремих клітин з поперечною посмугованістю дає змогу верифікувати пухлину. Частота рабдоміосарком серед злоякісних новоутворень м'яких тканин коливається від 3 до 20 %. Локалізація переважно в кінцівках. Ріст пухлини швидкий і прогресуючий, хворі звертаються по медичну допомогу від моменту появи пухлини протягом кількох місяців. Рабдоміосаркома розміщується зазвичай глибоко, але може рости до шкіри й викриватися виразками. Пальпаторно пухлина щільної консистенції, малорухома, зрощена з м'язами. Лікування повинно мати комплексний характер і включати передопераційне опромінення і післяопераційні курси поліхіміотерапії. Рецидиви трапляються у 30 % випадків. Метастазування бурхливе — як гематогенно в легені, так і лімфогенно в регіонарні лімфатичні вузли.

**Ангіосаркома** — пухлина судинного походження. Частота ангіосаркоми становить 12 % серед усіх злоякісних новоутворень м'яких тканин. Локалізація пухлини найрізноманітніша. Ріст і розвиток вирізняється швидким темпом і бурхливим прогресуючим збільшенням пухлини. Ангіосаркома рано викривається виразками і зрощується з прилеглими тканинами. Пухлина характеризується високою злоякісністю, рано дає метастази як гематогенно, так і лімфогенно, що з'являються у середньому через 12—14 міс. після лікування. Можливе метастазування у м'які тканини тулуба й кінцівок. Доцільно використовувати комбіноване лікування:

передопераційне опромінення, хірургічне лікування і післяопераційну поліхіміотерапію.

**Синовіальна саркома** (злоякісна синовіома) розвивається із синовіальних елементів суглобів, слизових сумок і сухожилкових піхв. За частотою посідає 2-е—3-є місце серед злоякісних новоутворень м'яких тканин після фібросаркоми. Причиною розвитку синовіальної саркоми багато дослідників вважають травму. Локалізується пухлина переважно на кінцівці — кисть, стопа, іноді біля колінного і ліктьового суглоба. Головними симптомами пухлини є біль і порушення функції прилеглого суглоба. Рентгенологічно визначається деструкція кістки. Частота рецидивів — від 50 до 70 % випадків. Пухлина рано (1—2 роки) дає гематогенні метастази в легені й кістки. Основний метод лікування — хірургічний з подальшими курсами поліхіміотерапії.

**Діагностика** пухлин м'яких тканин має ґрунтуватися на зіставленні клініко-анамнестичних даних із результатами рентгенологічних і ультразвукових методів дослідження. Додаткове застосування КТ і МРТ допоможе отримати необхідну інформацію про поширеність пухлинного процесу.

Рентгенологічне дослідження включає оглядові знімки, прицільні м'які рентгенограми, томограми, рентгенограми органів грудної клітки. Спеціальні м'які знімки й томограми дають змогу визначити інтенсивність тіні пухлини, її гомогенність, характер контурів.

УЗД м'яких тканин — високоінформативний метод діагностики як первинного вогнища, так і ураження регіонарних зон лімфатичних вузлів. Ехографія дає змогу візуалізувати м'якотканинні новоутворення будь-якої локалізації, зокрема раннє виявлення рецидивів. Допплерографія й УЗД дають можливість охарактеризувати ступінь васкуляризації пухлини, її зв'язок з магістральними судинами. Окрім цього, під контролем ультразвукового датчика, встановленого над зоною патологічного утворення, можливе проведення прицільної пункційної біопсії.

КТ дає змогу отримати чітке зображення пухлини й уточнити її взаємовідношення з підлеглими тканинами.

Верифікація діагнозу злоякісного новоутворення м'яких тканин потребує морфологічних досліджень (цитологічна пункція, трепанобіопсія під контролем УЗД, інцизійна біопсія, отримання мазків-відбитків із поверхні виразки пухлини). У 95 % хворих під час цитологічного дослідження вдається підтвердити злоякісне походження пухлини, у 88 % випадків можна оцінити ступінь її диференціювання, у 75 % — визначити гістологічний підтип.

Найпростіший спосіб отримання матеріалу для цитологічного дослідження підозрілої ділянки або новоутворення — аспіраційна біопсія за допомогою шприца.

Необхідно пам'ятати, що негативні результати цитологічного дослідження не виключають наявності злоякісного процесу. Проте лікувальну тактику варто будувати лише на результатах гістологічного дослідження пухлини.

**Диференціальну діагностику** проводять із доброякісними пухлинами, посттравматичними ускладненнями (гематома, бурсит, міозит тощо), запальними процесами, метастазами раку, туберкульозною грануломою, аневризмою (у разі локалізації пухлини на шиї, у пахвовій ямці, у пахвинній і підколінній ділянках).

Запальні процеси зазвичай мають чітку етіологічну природу, переважно травматичного походження, і вирізняються характерними клінічними проявами запаль-

ного процесу, головні симптоми якого — біль, підвищення температури тіла, гіперемія у патологічній зоні, набряк, наростання змін у білій крові (лейкоцитоз, зсув формули крові вліво, збільшена ШОЕ). У разі гнійно-запального процесу таза, що розвивається у його порожнині, іноді в проксимальному відділі стегна можуть утворюватися так звані напливні абсцеси або запальні інфільтрати. Для гнійно-запального процесу також характерні клінічні симптоми і лабораторні зміни, властиві запаленню, зі ще більш вираженою картиною загальної інтоксикації.

Іноді за пухлину м'яких тканин у проекції пахвинної складки можна прийняти пахвинну, особливо пряму, грижу, за пухлину м'яких тканин — гематому. У плані диференціальної діагностики необхідно з'ясувати етіологічні фактори появи цього утворення. Причина появи гематоми — тупа травма. Гематоми м'яких тканин відрізняються від пухлин з поверхневим розташуванням, невеликими розмірами, сплющеною формою, чіткими межами, відсутністю росту.

Складніше провести диференціальну діагностику пухлини м'яких тканин із осифікуючим міозитом. Осифікуючий міозит зазвичай трапляється у молодих чоловіків. Остаточо про характер процесу можна робити висновок після проведення морфологічного дослідження.

Остаточну диференціальну діагностику з доброякісними і злоякісними новоутвореннями м'яких тканин можна провести, ґрунтуючись лише на результатах морфологічного дослідження.

**Лікування** спрямоване на усунення первинної пухлини, профілактику рецидивів і метастазів.

Одним із факторів, що негативно впливає на віддалені наслідки лікування злоякісних новоутворень м'яких тканин, є те, що хірургічне лікування проводять не у спеціалізованих лікувальних закладах, а тому не застосовують хіміопроменеву терапію злоякісних новоутворень із підвищеною чутливістю до таких методів лікування.

Хірургічний метод на сьогодні залишається основним методом лікування як доброякісних, так і злоякісних пухлин м'яких тканин. Хіміотерапію та іонізуюче опромінювання слід використовувати в комбінації з операцією або в неоад'ювантному, або в ад'ювантному режимі залежно від ступеня чутливості пухлини, стадії процесу і ступеня злоякісності пухлини. Лікування хворих із саркомою м'яких тканин необхідно проводити винятково у спеціалізованих онкологічних закладах.

Повний курс лікування пацієнтів із високозлоякісними пухлинами м'яких тканин становить 6—10 міс.

**Хірургічне лікування.** Якщо на доопераційному етапі лікування проводилася променева терапія, термін між закінченням гамма-терапії й операцією не повинен перевищувати 2—3 тиж., тому що після закінчення цього терміну в період від 4-го до 6-го тижня зазвичай відновлюється ріст пухлини.

Операції з приводу злоякісних новоутворень м'яких тканин ділять на органозберігальні й інвалідизуючі (ампутації й екзартикуляції кінцівок). На сьогодні на частку інвалідизуючих операцій припадає 10—20 % усіх операцій при такій патології.

Однак на сучасному етапі все частіше виконують пластичні заміщення як кісткових структур, так і судинно-нервових утворень, великих дефектів м'яких тканин масивними переміщеними шматками на живильних ніжках.

Під час операції необхідно обов'язково дотримуватися принципів футлярності і зональності. Часом пухлина росте в межах м'язово-фасціального футляра і її необхідно вилучити разом із ними, тобто із м'язом і фасцією, що її вкриває (принцип футлярності). Останнє можливе лише при деяких локалізаціях пухлини. У місці, де не можна дотриматися принципу футлярності, необхідно видаляти певну ділянку здорових на вигляд тканин, що оточують пухлину (принцип зональності).

Необхідно пам'ятати про можливе лімфогенне метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. Тому принцип зональності припускає видалення (разом із пухлиною і прилеглими здоровими тканинами) тканин, розташованих на шляху регіонарного лімфовідтоку — це клітковина з лімфатичними протоками й лімфатичними вузлами першого-другого порядку.

З появою рецидивів не слід відразу владатися до інвалідизуючих операцій. Необхідно використовувати весь можливий арсенал лікувальних методів впливу на пухлину: променеву й хіміотерапію, повторне вирізання пухлини з пластичним закриттям дефекту. Слід пам'ятати, що при деяких формах злоякісних новоутворень м'яких тканин виконання радикальної ампутації прискорює процес метастазування в легені.

При поодиноких метастазах пухлини в легенях показане хірургічне їх видалення. Торакотомію (іноді двобічну) проводять за відсутності рецидиву захворювання після спостереження в інтервалі 12—18 міс. Це дає змогу збільшити 5-річну виживаність радикально оперованих хворих з 25 до 40 %. З появою нових метастазів виконують повторні втручання.

Реабілітаційний період після операції при злоякісних пухлинах м'яких тканин становить від 3 тиж. до 12 міс.

**Променева терапія** у комбінації з хірургічним втручанням знижує частоту локальних рецидивів до 3—19 %. Променеву терапію проводять до або після хірургічного втручання, а іноді під час операції. Як самостійний метод лікування променеву терапію застосовують рідко. За наявності малої за величиною пухлини і можливості застосовувати великі дози променева терапія сприяє підвищенню загальної виживаності до 25 %. Її використовують у разі паліативного впливу, при неоперабельних злоякісних новоутвореннях, за відмови пацієнта від операції або за наявності протипоказань до хірургічного лікування.

Доопераційна променева терапія теоретично має низку переваг. Унаслідок впливу іонізуючого випромінювання на пухлину відбувається інактивація клітин пухлини, знижується ймовірність обсіменіння рани під час радикальної резекції, зменшується ймовірність виходу в судинне русло найактивніших клітин унаслідок операційної травми, вдається досягти тотального ушкодження субклінічних вогнищ пухлини.

Проведення доопераційної променевої терапії можливе лише в разі отримання точного гістологічного підтвердження діагнозу. Слід враховувати, що вона підвищує ризик післяопераційних ускладнень.

Для ефективного впливу на операційне поле достатньо СВД 40—50 Гр. Інтервал між передопераційною променевою терапією й операцією зазвичай становить не більше ніж 2,5—3 тиж. У разі меншого терміну резекція утруднена через набряк і реактивні зміни прилеглих тканин, а на 3—4-му тижні відновляються ріст збережених злоякісних клітин.

У разі доопераційного опромінення частота місцевих рецидивів знижується до 12—18 %, а відсоток органозберігальних операцій сягає 85 %.

Протипоказаннями до проведення передопераційної променевої терапії є відсутність морфологічної верифікації злоякісного процесу м'яких тканин, загроза розпаду і кровотечі з пухлини, тяжка супутня патологія у стадії декомпенсації.

Післяопераційну променеву терапію застосовують частіше. Вона спрямована на руйнування можливих дисемінованих у рані пухлинних клітин для запобігання розвитку рецидивів, а в разі нерадикальності видалення пухлини — на руйнування залишених фрагментів пухлини. Променеву терапію здебільшого починають через 2—3 тиж., коли утвориться міцний післяопераційний рубець. СВД опромінення становить у середньому 60—70 Гр. Інтраопераційна променева терапія забезпечує одномоментне підведення до ложа пухлини променевої дози, достатньої для пригнічення росту субклінічних вогнищ (10—20 Гр) у разі радикального втручання або в поєднанні з перед- чи післяопераційним опроміненням для нарощування дози опромінення без перевищення меж толерантності нормальних тканин за рахунок прицільного планування полів. Інтраопераційну променеву терапію можна проводити перед видаленням пухлини або після її видалення.

**Хіміотерапія.** За даними більшості літературних джерел, злоякісні пухлини м'яких тканин є хіміорезистентними, а деякі автори навіть доходять висновку про недоцільність застосування хіміотерапії у нео- і ад'ювантному режимах. Проте показання до проведення хіміотерапії при злоякісних новоутвореннях м'яких тканин залежать від гістологічної структури пухлини, ступеня її злоякісності (G), форми пухлинного процесу (локалізованої чи метастатичної) і стадії захворювання. Хіміотерапії підлягають ті пацієнти, у яких діагностовано пухлини середнього і високого ступеня злоякісності, тобто помірно-, низько- і недиференційовані пухлини ( $G_2$ — $G_4$ ).

При операбельних пухлинах м'яких тканин проведення передопераційної хіміотерапії не входить до стандарту лікування. Однак при пухлинах високого ступеня злоякісності застосування передопераційної хіміотерапії у поєднанні з променевою терапією дає змогу зменшити об'єм пухлинної маси, девіталізувати пухлинні клітини і отже, провести абластичне хірургічне втручання, що прямо позначиться на віддалених наслідках лікування.

У разі неоперабельних пухлин м'яких тканин проведення хіміотерапії у поєднанні з променевою терапією може бути альтернативою інвалідизуючій операції.

Ад'ювантна хіміотерапія сучасними препаратами дає змогу збільшити виживаність хворих, переважно при саркомах м'яких тканин низького ступеня диференціювання, чутливих до цитостатиків. Іноді хіміотерапію призначають як паліативний метод лікування при генералізованих саркомах м'яких тканин.

**Диспансеризація.** Основні завдання динамічного спостереження за хворими полягають у своєчасному виявленні рецидиву пухлини й віддалених метастазів, своєчасному проведенні реабілітаційних заходів, оцінюванні віддалених наслідків лікування. Контрольне клінічне обстеження охоплює опитування, фізикальні методи обстеження, загальноклінічні аналізи, УЗД і КТ (зони післяопераційного рубця, м'яких тканин, регіонарних зон, черевної порожнини), рентгенографію легень, за показаннями — зони операції, грудної клітки. Зазначений обсяг досліджень рекомендований пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями м'яких тканин, що мають високий ступінь злоякісності, кожні 3—4 міс. упродовж перших 2—3 років, далі —

кожні 6 міс. до 5-го року й надалі один раз на рік. МРТ проводять у зоні операції первинної пухлини 2 рази на рік упродовж перших 2—3 років після закінчення операції.

**Прогноз.** Середні терміни виникнення рецидивів злоякісних пухлин м'яких тканин становлять 12—14 міс. Виживаність пацієнтів із саркомами м'яких тканин після радикального лікування наведено в табл. 13. Загалом прогноз при злоякісних новоутвореннях м'яких тканин несприятливий, що пов'язано зі схильністю їх до раннього метастазування. При саркомі м'яких тканин IV стадії середній термін життя у разі віддалених метастазів не перевищує 12 міс. Майже 1/3 хворих помирають від саркоми упродовж 1-го року після операції, а у перші 3 роки гине 65 % пролікованих хворих, тому певною мірою 3-річний термін спостереження може бути критерієм виліковування.

**Таблиця 13. П'ятирічна виживаність при саркомі м'яких тканин кінцівок і тулуба після радикального лікування**

| Поширеність                    | Стадія I, % | Стадія II, % | Стадія III, % |
|--------------------------------|-------------|--------------|---------------|
| Без локального рецидивування   | 88          | 82           | 83            |
| Без рецидивування і метастазів | 86          | 72           | 52            |
| У цілому                       | 90          | 81           | 56            |

**Профілактика.** Специфічні методи профілактики не розроблено. Варто уникати іонізуючого опромінення і травмування м'яких тканин.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 17.1. Пухлини кісток

#### 1. Які найпоширеніші початкові клінічні прояви пухлини кісток?

- А. Біль стійкий, посилюється вночі, наявність припухлості або пухлини, порушення рухомості в суміжних суглобах.
- В. Загальна слабкість, втрата апетиту, схуднення, жовтяничність шкіри, кульгавість.
- С. Біль у кістках і суглобах, наявність флуктуації і гіперемії шкіри, порушення рухомості в суглобах.
- Д. Загальна слабкість, втрата апетиту, схуднення, жовтяничність шкіри, переміжна кульгавість, біль.
- Е. Біль сильний, нападopodobний, посилюється під час пальпації, гіпертермія, гіперемія шкіри, порушення рухомості в суглобах.

#### 2. Яка найрідкісніша пухлина кістки?

- А. Первинна.
- В. Вторинна.

С. Остеобластична.

Д. Метастатична.

Е. Усі пухлини мають однакову частоту.

#### 3. Який найпоширеніший гістологічний тип первинної злоякісної пухлини кістки?

- А. Остеосаркома.
- В. Саркома Юінга.
- С. Остеодостеома.
- Д. Хондросаркома.
- Е. Рак кістки.

#### 4. Вогнища деструкції кістки в поєднанні зі спікулами при рентгенографії — це ознака:

- А. Злоякісної пухлини кістки.
- В. Консолідованого перелому кістки.
- С. Остеомієліту в стадії ремісії.
- Д. Хвороби Бехтерева.
- Е. Доброякісної пухлини кістки.

#### 5. Який із перелічених методів діагностики найкращий при пухлинах кісток?

- А. Відкрита ексцизійна або інцизійна біопсія.

- В. Остеосцинтиграфія.
- С. Комп'ютерна томографія.

- Д. Тонкогolgкова пункційна біопсія.
- Е. Трепанобіопсія.

### 17.2. Пухлини м'яких тканин

6. Яка з перелічених пухлин м'яких тканин часто метастазує лімфогенно?

- А. Лейоміосаркома.
- В. Фібросаркома.
- С. Плеоморфна саркома.
- Д. Саркома Капоші.
- Е. Синовіальна саркома.

7. Які найпоширеніші пухлини м'яких тканин?

- А. Рабдоміосаркоми, фібросаркоми, ліпосаркоми.
- В. Синовіальні саркоми, лейоміосаркоми.

- С. Злоякісні шванноми, ангіосаркоми.
- Д. Розбіжностей у частоті не зазначено.
- Е. Лейоміосаркоми й рабдоміосаркоми.

8. Яка характерна клінічна ознака сарком м'яких тканин?

- А. Проростання прилеглих тканин.
- В. Лімфогенне метастазування.
- С. Виразка.
- Д. Патологічний перелом підлеглої кістки.
- Е. Паранеопластичні синдроми.

Відповіді: 1 — А; 2 — А; 3 — А; 4 — А; 5 — А; 6 — А; 7 — А; 8 — А.

### ГЕМОБЛАСТОЗИ

Гемобластози — пухлинні (неопластичні) захворювання кровотворної і лімфоїдної тканини. Гемобластози поділяють на системні захворювання — **лейкози** і регіонарні — **лімфоми**.

Відмінності між лейкозами і лімфомами полягають не тільки в наявності чи відсутності системності ураження. У термінальну стадію лімфоми дають обширні метастази, зокрема в кістковий мозок. При лейкозах кістковий мозок уражується первинно, а при лімфомах — вторинно внаслідок метастазування. При лейкозах пухлинні клітини зазвичай виявляють у крові, тому в літературі для позначення лейкозів використовується термін «лейкемія», запропонований ще Р. Вірховим.

Пухлини кровотворної і лімфоїдної тканини належать до п'яти найпоширеніших пухлин людини. Серед пухлин у дітей перших 5 років життя на їхню частку припадає 30 %.

**Етіологія.** До факторів, що спричиняють виникнення гемобластозів, належать спадковість, іонізуюча радіація, хімічні канцерогени і віруси.

Роль *спадковості* підтверджується частим розвитком лейкозів в осіб зі спадковими захворюваннями — спонтанними розривами хромосом (хвороба Дауна, Блума, анемія Фанконі), нерозходженням статевих хромосом (хвороба Клайнфельтера, Тернера), а також існуванням «лейкозних родин». Нерідко лейкози розвиваються у пацієнтів зі спадковими дефектами імунітету (атаксія-телеангіектазія, або синдром Луї—Бар, синдром Віскотта — Олдріча, хвороба Братона).

Вплив *іонізуючої радіації* підтверджується спостереженнями за пацієнтами, що занедужали на лейкози і лімфому через певний час після атомного бомбардування Японії, аварій на АЕС, ядерних випробувань. Описано випадки захворювань в осіб, які одержували радіотерапію, а також у лікарів-радіологів. Відомий цитогенетичний маркер радіаційного ураження — кільцеподібна хромосома. Встановлено зв'язок між радіаційним ураженням і розвитком гострого та хронічного мієлолейкозу, гострого еритромієлолейкозу і гострого лімфобластного лейкозу в дітей.

Роль *хімічних канцерогенів* підтверджується результатами експериментів, спостереженням за пацієнтами, що працювали на шкідливих підприємствах з використанням бензолу, а також за хворими, що одержували цитостатичну терапію з приводу інших онкологічних захворювань. Використання таких цитостатичних препаратів, як мелфалан, азатіоприн, лейкеран, мієлосан, антибіотика левоміцетину може призводити до гострого та хронічного мієлолейкозу, гострого мієлобластного лейкозу.

У розвитку гемобластозів людини доведено участь двох *вірусів*: Епштейна—Барр (африканська лімфома Беркитта) і Т-лімфоцитного вірусу лейкозу людини першого типу (Т-клітинна лімфома). Є експериментальні дані, що підтверджують



прямую канцерогенну дію вірусів на гемопоетичні клітини за допомогою вірусних онкогенів. Однак у більшості ситуацій «вторгнення» вірусів у клітину спричинює лише іморталізацію останньої, на тлі якої виникають додаткові перебудови геному, що призводять до злоякісної трансформації (багатоступінчастого канцерогенезу).

**Патогенез.** Усі етіологічні фактори, що впливають на стовбурові й напівстовбурові гемопоетичні клітини, призводять до одного наслідку — злоякісної трансформації. Наприклад, при лімфомі Беркітта відбувається реципрокна транслокація між хромосомами 8 і 14q32. Клітинний онкоген c-myc із хромосоми 8 переміщується на хромосому 14 і потрапляє в зону дії генів, що регулюють синтез важких ланцюгів імуноглобулінів. Описані зміни поєднуються також із точковою мутацією N-ras.

При хронічному мієлолейкозі нерідко спостерігається філадельфійська хромосома, що утворилася внаслідок реципрокної транслокації між хромосомами 9 і 22. Утворюється новий ген-гібрид c-abl-bcr, білковий продукт якого володіє тирозинкіназною активністю. Онкогени зазвичай вбудовуються в розриви хромосом. Так, при В-лімфоцитних лімфомах і лейкозах відбуваються розриви в хромосомі 14 у локусі 32q, де локалізуються гени важких ланцюгів імуноглобулінів. При Т-лімфоцитарних лейкозах і лімфомах — у локусі 11q гена  $\alpha$ -ланцюгів рецепторів Т-лімфоцитів розвиток гемобластозів починається з малігнізації однієї стовбурової або напівстовбурової клітини, що дає початок пулу пухлинних клітин. Це означає, що всі гемобластози мають моноклональне походження. Це підтверджується експериментальними й клінічними результатами дослідження виявлення в усіх пухлинних клітинах того самого хворого клонові мітки — хромосомної або ізоферментної. Наприклад, при хронічному мієлолейкозі в усіх пухлинних клітинах є філадельфійська хромосома.

Стовбурові клітини становлять приблизно 0,01—0,001 % усієї популяції кісткомозкових клітин. Ріст і диференціювання стовбурових і напівстовбурових клітин-попередників контролюються факторами росту і стромальним мікрооточенням, що підтверджують експерименти з клітинними культурами, де ріст і диференціювання клітин відбуваються тільки в присутності факторів росту або стромальних клітин.

Численні праці з вивчення морфології і клітинної кінетики гемобластозів (насамперед лейкозів) показали, що в разі розвитку їх відбувається не тільки малігнізація на рівні стовбурових і напівстовбурових клітин-попередників, а також розвивається блок диференціювання в пулі пухлинних клітин.

## 18.1. ЛІМФОМА ГОДЖКІНА (ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

Лімфогранулематоз, або лімфома Годжкіна (ЛІГ), — злоякісна пухлина лімфатичних вузлів і лімфатичної системи, що у пізній стадії уражує інші тканини й органи. При ЛІГ у лімфоїдній тканині виявляють характерні для цього захворювання великі багатоядерні клітини Березовського—Штернберга—Рід, що отримали назву на честь учених, які брали участь у їх відкритті й вивченні. Уперше захворювання описав англійський лікар Томас Годжкін у 1832 р. У 1890 р. С.Я. Березовський, а у 1898 р. Карл Штернберг охарактеризували великі багатоядерні

клітини, що їх виявляли в уражених пухлиною лімфатичних вузлах і тканинах. Пізніше, у 1902 р., Дороті Рід детально охарактеризувала ці клітини.

Термін «лімфогранулематоз» було запроваджено в 1904 р. на VII з'їзді німецьких патологів у Відні. У класифікації ВООЗ 2001 р. для позначення цієї хвороби запропоновано термін «лімфома Годжкіна».

ЛГ — досить рідкісне захворювання. Показник захворюваності у США становить 2,8, у Росії — 2,3, в Україні — 2,4 на 100 тис. (1200 хворих щороку) населення. Максимальну частоту ЛГ зафіксовано у США (Сан-Франциско, Коннектикут), а також у деяких регіонах Італії. У країнах, що розвиваються, дещо частіше трапляються випадки захворювання дітей віком 5—9 років.

Хвороба може виникнути в осіб будь-якого віку, часто — в осіб підліткового і юнацького віку. Перший пік захворюваності в осіб молодого віку спостерігають у 15—35 років; характерна однакова частота захворюваності серед чоловіків і жінок, переважає відносно доброякісний клінічний перебіг. Другий пік — у дорослих віком понад 50 років — характеризується вищим показником захворюваності серед чоловіків. Роль фізичних і хімічних чинників навколишнього середовища, а також виробничих шкідливостей у виникненні ЛГ не доведено. Сімейні випадки захворювання на ЛГ трапляються вкрай рідко.

Імовірність виникнення захворювання зростає утрічі в разі інфікування вірусом Епштейна—Барр (EBV), у разі розвитку імунodefіциту (набутого й вродженого), аутоімунних захворювань. Основним фактором ризику розвитку ЛГ вважають інфікування EBV, що відіграє важливу роль у патогенезі захворювання: його гени експресуються у клітинах Годжкіна — Рід — Штернберга. Водночас у 60 % випадків ЛГ виникає без ознак участі EBV. ЛГ трохи частіше реєструють в осіб, які перенесли інфекційний мононуклеоз.

У 5 % випадків ЛГ поєднується з туберкульозом; у подібних ситуаціях найчастіше визначається негативна реакція Манту. Хворі з ЛГ потерпають від різних вірусних інфекцій, у них часто відзначається тяжкий перебіг оперізувального герпесу (*Herpes zoster*).

Водночас найобґрунтованішою вважають модель виникнення ЛГ, запропоновану V. Diehl (1997), відповідно до якої клітини Березовського—Штернберга—Рід — це наслідок неконтрольованої моноклональної проліферації зрілих В-клітин зародкового центра фолікула лімфатичного вузла, що через різні причини уникли апоптозу.

Для диференціальної діагностики ЛГ як маркери можна застосовувати антитіла до CD15 і CD30.

ЛГ характеризується злоякісною гіперплазією лімфоїдної тканини з утворенням лімфогранульом у лімфатичних вузлах і внутрішніх органах. Зміни зазвичай починаються в одній групі лімфатичних вузлів (надключичної або пахвової ділянки, шийної, пахвинної, середостінної), надалі поширюються на інші групи, часто з одночасним ураженням внутрішніх органів, що містять лімфоїдну тканину (селезінка, травний тракт, печінка).

Діагноз ЛГ установлюють лише гістологічно на основі виявлення клітин Березовського—Штернберга—Рід. Адекватна діагностика можлива лише в разі дослідження структури всього лімфатичного вузла, тому що нерідко трапляються випадки часткового ураження його тканини. У незрозумілих випадках показане імуногістологічне дослідження.

Розрізняють периферичну форму ЛГ (ураження поверхневих лімфатичних вузлів), медіастинальну, абдомінальну, легенево-плевральну, шлунково-кишкову і рідкісніші — кісткову, шкірну і нервову.

**Морфологічна класифікація лімфогранулематозу.** За сучасною морфологічною класифікацією ВООЗ виділяють 4 основні форми ЛГ:

- 1) варіант із нодулярним склерозом (30—45 %);
- I тип — змішано-клітинний;
- II тип — з лімфоїдним виснаженням;
- 2) змішано-клітинний варіант (30—45 %);
- 3) варіант із більшою кількістю лімфоцитів — класичний ЛГ (10 %);
- 4) варіант із лімфоїдним виснаженням (10 %).

**Клінічну картину** ЛГ формують місцеві і загальні прояви. Основний симптом захворювання — збільшення лімфатичних вузлів, які стають щільноспастичної консистенції, безболісні, не спаяні між собою і зі шкірою. Найчастіше уражуються надключичні (50—55 %), шийні (50—55 %) і пахові (10 %) лімфатичні вузли. На відміну від інфекційних захворювань збільшені лімфатичні вузли безболісні, їхні розміри не зменшуються навіть у разі лікування антибіотиками.

Біль при ЛГ зазвичай відсутній, проте приблизно 25 % хворих страждають на появу больових відчуттів у збільшених вузлах після вживання алкоголю.

У разі локалізованого ураження шийних лімфатичних вузлів збільшені вузли часто вважають туберкульозним лімфаденітом і, не встановивши правильного діагнозу, лікують хворого протитуберкульозними препаратами, тоді як хвороба продовжує прогресувати й поширюватися на інші групи лімфатичних вузлів і внутрішні органи.

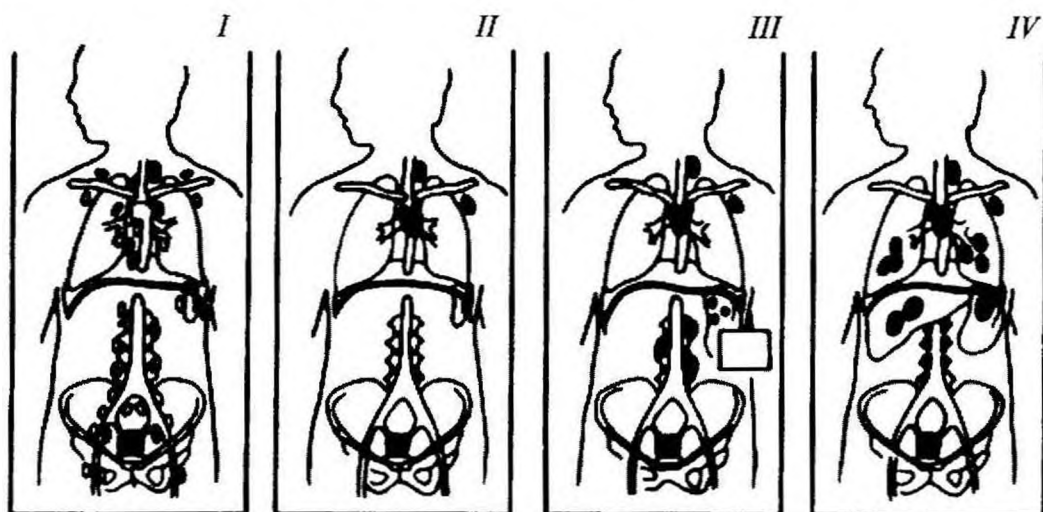
Звизначування лімфатичних вузлів і нориць майже не буває, тому необхідно провести ретельне морфологічне дослідження на наявність туберкульозу, актиномікозу, інших інфекційних захворювань.

У разі збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів можливі біль у грудях, кашель, помірна дисфагія, синдром стиснення верхньої порожнистої вени, гідроторакс, перикардит. Пухлина може проростати легені, перикард, трахею, стравохід, груднину, грудну стінку. При гідротораксі і перикардиті майже завжди виявляють трансудат, у якому клітин Березовського — Штернберга — Рід зазвичай не знаходять.

Із нелімфоїдних органів при ЛГ легені уражуються найчастіше (у 20—30 % випадків), зміни можуть бути вогнищевими або інфільтративними, нерідко з розпадом і утворенням порожнин, що завжди потребує ретельної диференціальної діагностики з туберкульозом та іншими, у тому числі грибовими, інфекціями. Зміни в легенях зазвичай розвиваються на тлі збільшених медіастинальних лімфатичних вузлів, з яких пухлина часом може проростати безпосередньо в легеню.

У разі збільшення заочеревинних лімфатичних вузлів хворі скаржаться на нічний біль у попереку, менше виражений у зігнутому положенні, у положенні навпочіпки. Збільшення селезінки визначають у 25 % хворих на ЛГ, явища гіперспленізму дуже рідкісні. Описано випадки проростання шлунка збільшеними заочеревинними лімфатичними вузлами.

Ураження печінки діагностують у 10—12 % хворих, перебігає безсимптомно, не супроводжується вузловими змінами й збільшенням органа. Діагноз установ-



**Мал. 22.** Анатомічна класифікація стадій хвороби Годжкіна

люють на підставі гістологічного вивчення біоптату печінки. У разі прогресування захворювання печінка уражується у 50 % хворих.

Метастази в кістках визначають у 15–20 % хворих, найчастіше уражуються хребці, груднина, кістки таза. Скарги на біль у кістках можуть на кілька місяців випереджати появу рентгенологічних вогнищ деструкції.

Ураження кісткового мозку визначають у 15–20 % хворих, перебігає безсимптомно, проявляється анемією, лейко- і тромбоцитопенією, діагностується на підставі гістологічного дослідження біоптату, отриманого під час трепанобіопсії клубової кістки.

Інші органи і центральна нервова система уражуються рідко з частотою не більше ніж 1–3 %.

Розрізняють два варіанти перебігу ЛГ:

- безсимптомний, що проявляється лише збільшенням лімфатичних вузлів;
- із симптомами загальної інтоксикації.

Симптоми інтоксикації спостерігають в 1/3 хворих на лімфогранулематоз: найтипівішими для захворювання є періодичні хвилеподібні підвищення температури тіла, свербіж шкіри, профузний піт, наростання загальної слабості, а також специфічні зміни в крові (лейкоцитоз чи лейкопенія, моноцитоз, анемія та ін.).

Анатомічну класифікацію стадій хвороби Годжкіна показано на мал. 22.

### **Класифікація лімфогранулематозу за системою TNM (6-е видання, 2002 р.)**

#### **Клінічне стадіювання (cS)**

*Стадія I.* Ураження однієї лімфатичної ділянки (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи тканини (IE).

**Стадія II.** Ураження двох або більше лімфатичних ділянок по один бік діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи тканини і їхніх регіонарних лімфатичних вузлів (а) з ураженням чи без ураження інших лімфатичних ділянок по той самий бік діафрагми (IIE).

*Примітка.* Кількість уражених лімфатичних ділянок може позначатися так (II3).

**Стадія III.** Ураження лімфатичних вузлів по обидва боки діафрагми (III), яке може поєднуватися з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органа або тканини (IIIE), або з ураженням селезінки (IIIS), або з ураженням того й того (IIIE+S).

**Стадія IV.** Дисеміноване (багатофокусне) ураження одного або кількох екстралімфатичних органів з ураженням чи без ураження лімфатичних вузлів або з ізолюваним ураженням екстралімфатичного органа з ураженням віддалених (нерегіонарних) лімфатичних вузлів.

**Підстадії А і В.** Кожна стадія має бути поділена підстадії на А і В залежно від відсутності (А) або наявності (В) загальних симптомів. Серед них:

- безпричинне зменшення маси тіла більше ніж на 10 % за останніх 6 міс. до звернення до лікаря;

- незрозумілі підвищення температури тіла вище 38 °С;

- нічне потіння.

Під час визначення поширеності пухлинного процесу враховують ураження лімфатичних вузлів у різних анатомічних зонах.

Лімфатичні ділянки можуть включати кілька зон.

1. Праві шийні + праві над- і підключичні лімфатичні вузли.

2. Ліві шийні + ліві над- і підключичні лімфатичні вузли.

3. Лімфатичні вузли правого/лівого кореня легень + середостінні лімфатичні вузли.

4. Праві пахові лімфатичні вузли.

5. Ліві пахові лімфатичні вузли.

6. Верхні абдомінальні лімфатичні вузли: черевні + воріт селезінки + воріт печінки + селезінки.

7. Нижні абдомінальні лімфатичні вузли: парааортальні + мезентеріальні.

8. Праві клубові лімфатичні вузли.

9. Ліві клубові лімфатичні вузли.

10. Праві пахвинні + праві стегнові лімфатичні вузли.

11. Ліві пахвинні + ліві стегнові лімфатичні вузли.

**Діагностика.** Діагноз ЛГ ґрунтується на клінічній картині, змінах крові й результатах рентгенологічного дослідження. Наявність збільшених лімфатичних вузлів у тій чи іншій ділянці тіла зазвичай потребує диференціальної діагностики не лише з непухлинним процесом (туберкульозом, хронічним неспецифічним лімфаденітом), а й із вторинним ураженням лімфатичних вузлів метастазами анонімної пухлини.

*Варто зауважити, що клінічних критеріїв діагностики лімфогранулематозу не існує, тому гістологічне підтвердження діагнозу є обов'язковим.*

План обстеження має включати:

- збирання анамнезу, виявлення скарг і симптомів інтоксикації (гарячка, пітливість, свербіж шкіри, схуднення);

- огляд, пальпацію периферичних лімфатичних вузлів (шийні, надключичні, пахові, пахвинні, ліктьові), пальпацію черевної порожнини (печінка, селезінка, заочеревинні й клубові лімфатичні вузли);

- пункційну й/або інцизійну біопсію з гістологічним і імуногістологічним дослідженням;
- лабораторні дослідження: повний аналіз крові, лейкоцитарну формулу, ЛФ, біохімічні показники;
- УЗД печінки, селезінки, внутрішньочеревних і заочеревинних лімфатичних вузлів, нирок, периферичних лімфатичних вузлів (особливо недоступних для пальпації підключичних, шийних);
- радіоізотопне сканування скелета з подальшим рентгенологічним підтвердженням вогнищ кісткової деструкції (спіральна КТ);
- білатеральну трепанобіопсію клубових кісток для морфологічного підтвердження ураження кісткового мозку;
- додаткові методи обстеження: ларингоскопію і фібробронхоскопію для виявлення ураження кільця Вальдейєра, МРТ головного мозку, ПЕТ для виявлення субклінічних вогнищ ураження і уточнення поширеності процесу.

Ураження медіастинальних лімфатичних вузлів виявляють у 60—80 % первинних хворих на ЛГ, тому обов'язкову рентгенографію грудної клітки у двох проєкціях (передньозадній і бічній) виконують під час первинного обстеження і протягом динамічного спостереження хворих. Рентгенографію застосовують для уточнення характеру ураження середостіння: так зване звичайне або масивне, коли діаметр уражених лімфатичних вузлів перевищує 1/3 діаметра грудної клітки. На паренхіму легень ЛГ поширюється у вигляді масивних (6 см і більше) змін у медіастинальних лімфатичних вузлах. Водночас обов'язковим є компонент стадіювання ЛГ за допомогою КТ грудної клітки, що дає змогу виявити збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів у 7—30 % хворих з відсутністю змін на рентгенограмах.

**Лікування.** Досягнення клінічної онкології сприяли значним успіхам у лікуванні ЛГ. Ще 50 років тому лімфома Годжкіна вважалася фатальним захворюванням, однак розвиток методів комбінованої терапії пухлин призвів до того, що в розвинених країнах повного виліковування при ЛГ досягають у 80—90 % випадків і це захворювання вважають одним із «найсприятливіших» онкологічних захворювань.

Нині основним методом лікування лімфогранулематозу є комбінована хіміопроменева терапія, тактику якої визначають на підставі стадії захворювання з урахуванням прогностичних чинників.

Найпоширеніші фактори ризику, розроблені німецькими фахівцями (German Hodgkins, Lymphoma Group):

- масивне ураження медіастинальних лімфатичних вузлів — МТІ  $\geq 0,33$ ;
- ураження трьох лімфатичних зон або більше;
- ШОЕ понад 30 мм/год за наявності симптомів інтоксикації — Б;
- ШОЕ понад 50 мм/год без симптомів інтоксикації — А.

На підставі застосування чинників ризику формують прогностичні групи з різною тактикою лікування залежно від поширеності пухлинного процесу:

- 1-а — сприятлива: ІА—ІІА стадії без факторів ризику;
- 2-а — проміжна: ІА—Б, ІІА—Б стадії з факторами ризику;
- 3-я — несприятлива: ІА—Б, ІІА стадії із МТІ понад 0,33; ІІБ стадія з факторами ризику і МТІ понад 0,33; ІІІ і ІV стадії.

Стандартне лікування хворих сприятливої прогностичної групи включає 4 цикли поліхіміотерапії за схемою ABVD (рідше — інші схеми поліхіміотерапії I лінії). Через 2—3 тиж. після останнього введення хіміопрепаратів починають променеву терапію на зони первинного ураження з РВД 1,8—2 Гр, 5 днів на тиждень, до СВД — 36—40 Гр.

Подібна схема лікування дає змогу досягти повної ремісії у 98 % хворих із 5-річною виживаністю до 98—100 %.

*Лікування хворих проміжної прогностичної групи* включає 6 циклів поліхіміотерапії, головним чином за схемою ABVD. На 14—21-й день після останнього введення хіміопрепаратів починають променеву терапію на зони первинного ураження з РВД 1,8—2 Гр, 5 днів на тиждень, до СВД 36—40 Гр. Подібна схема лікування дає змогу досягти повної ремісії у 79—90 % хворих із 5-річною виживаністю до 85—90 %.

*Лікування хворих несприятливої прогностичної групи.* При лікуванні цієї групи хворих застосовують найпоширенішу програму BEACOPP із променевою терапією. Базова схема BEACOPP включає 8 курсів поліхіміотерапії: циклофосфан  $650 \text{ мг/м}^2$  у 1-й день; доксорубіцин  $25 \text{ мг/м}^2$  у 1-й день; етопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  1—3 дні; прокарбазин  $100 \text{ мг/м}^2$  1—7 днів; преднізолон  $40 \text{ мг/м}^2$  1—14 днів; вінкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  на 8-й день; блеоміцин  $10 \text{ мг/м}^2$  на 8-й день. Цикли лікування повторюють кожні 3 тиж.

Після поліхіміотерапії у разі зменшення пухлини на 50—70 % проводять променеву терапію на залишкові лімфатичні вузли і/або зони первинного ураження до СВД 30—36 Гр. Програма BEACOPP дає змогу досягти повної ремісії у 90 % хворих із 5-річною виживаністю до 85—96 %.

*Високодозову хіміотерапію лімфогранулематозу (ВДХ)* застосовують для лікування ранніх його рецидивів у спеціалізованих клініках, де хворі для профілактики інфекційних ускладнень перебувають в ізольованих боксах із ламінарним потоком стерильного повітря. Після проведення ВДХ виконують пересадження аутологічних клітин—попередників кровотворення. Найпоширеніші схеми ВДХ: BEAM (кармустин + етопозид + цитарабін + мелфолан), CBV (циклофосфамід + етопозид + кармустин).

ВДХ дає змогу збільшити кількість повних ремісії з 40 до 60—80 %, а 3-річну безрецидивну виживаність із 10 до 40—60 %.

На сьогодні встановлено, що після проведення адекватного лікування безрецидивна 10-річна виживаність при I стадії ЛГ становить 90—95 %, при II стадії — 80—85 %, при III стадії — 70 %, а при IV стадії не перевищує 30—50 %. Таким чином, найсприятливіший перебіг захворювання відзначають при ураженні лімфатичних вузлів і/або локальному ураженні екстралімфатичних органів, розташованих з одного боку діафрагми (I—II стадії ЛГ).

**Диспансеризація.** Хворі на лімфогранулематоз у стадії повної ремісії підлягають тривалому динамічному спостереженню для виявлення можливих рецидивів захворювання.

На 1-му році обстеження, що включає спіральну КТ, УЗД, клінічний і біохімічний аналізи крові, проводять 3—4 рази, потім — 2 рази на рік і, починаючи з 3-го року, щороку протягом наступних 5 років.

До 50 % рецидивів виникають у 1-й рік спостереження. Рецидивування лімфогранулематозу після 5 років спостереження буває рідко, тому надалі контрольні дослідження можна проводити 1 раз на 1—2 роки.

Оскільки ЛГ часто уражує молодих жінок дітородного віку, варто зауважити, що вагітність і пологи в період стійкої ремісії (через 5 років після завершення лікування) не погіршують прогноз і не підвищують частоту рецидивів захворювання. Однак вагітність у перші 3 роки ремісії не бажана через підвищення ризику розвитку рецидиву (до 44 %), тому під час лікування і протягом 5 років після його завершення доцільно запобігати вагітності.

У разі виявлення ЛГ на тлі вагітності питання про її збереження вирішують індивідуально, але в I триместрі необхідність проведення хіміопроменевої терапії потребує її переривання. Під час лікування для захисту яєчників жінкам призначають препарати, що пригнічують овуляцію (низькодозові пероральні контрацептиви).

Через 10—15 років після завершення лікування зростає ризик розвитку пізніх ускладнень. Найчастішими з них є: порушення функції щитоподібної залози, серцево-судинні захворювання, післяпроменеві пульмоніти, дисфункція яєчників, інфекції, розвиток інших злоякісних пухлин.

## 18.2. НЕГОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ

Лімфома — злоякісне новоутворення, яке щороку забирає 200 тис. людських життів і поки що залишається однією із маловивчених форм онкопатології. У світі на лімфому страждають близько 1 млн осіб, і частота найпоширенішої її форми — неходжкінської лімфоми — з початку 70-х років XX ст. зросла на 80 %. Показник захворюваності в Україні становить близько 4—4,1 випадку на 100 тис. населення. Точна причина виникнення лімфоми невідома. Пухлина може розвиватися у чоловіків, жінок, дітей будь-якого віку і національності, які ведуть звичайний спосіб життя. Негоджкінські лімфоми (НГЛ) починаються з появи одиничного пухлинного вузла, поширюються лімфогенним і гематогенним шляхом. Первинне пухлинне вогнище може локалізуватися в лімфатичних вузлах (нодальне ураження) або в інших органах і тканинах (екстранодальне ураження). Клінічні прояви визначаються локалізацією пухлинних вогнищ. Відзначається виражена різниця в частоті ураження різних органів і тканин: ураження медіастинальних лімфатичних вузлів виникає рідше, ніж при лімфомі Годжкіна, становлячи 15—25 %, паренхіматозні легеневі ураження трапляються у 3—6 % випадків, залучення до процесу селезінки становить 30—40 %, печінки — 15—50 %, кісток — 5—15 %, травного тракту — 10—24 %, кісткового мозку — 30—40 %. Найчастіше першими проявами хвороби є ураження лімфатичних вузлів (45—50 %). При цьому периферичні лімфатичні вузли уражуються значно частіше (35—38 %), ніж медіастинальні, заочеревинні і внутрішньочеревні. Уражуючи спочатку одну анатомічну зону, пухлина поступово генералізується. Закономірності метастазування при НГЛ певною мірою залежать від локалізації первинного вогнища. Найвища частота метастазування — в однорідні органи і тканини; цей тип генералізації є основним для початкового ураження лімфатичних вузлів, шкіри, кісток. Висока ймовірність появи пухлини в шлунку на початку хвороби характеризується ураженням лімфатичного апарату кіляця Пирогова—Вальдейера. Відомо, що в разі початкового залучення до процесу лімфатичних вузлів середостіння відбувається переважно гематогенна дисемінація з ураженням легеневої тканини, ЦНС, надниркових за-



лоз, кісткового мозку. Кістковий мозок може уражуватися з розвитком лейкоемічної або вогнищевої пухлинної інфільтрації.

Нині ще не прийнято рішення щодо застосування класифікації TNM при злоякісних лімфомах. Для визначення поширеності НГЛ рекомендується використовувати запропоновану в Ann-Arbor (1971) класифікацію лімфогранулематозу. Існують дві системи стадіювання: клінічна (cS) і патологоанатомічна (pS).

У всьому світі збільшується кількість екстранодальних форм НГЛ. У США, де темп приросту захворюваності на НГЛ найвищий, щороку кількість екстранодальних НГЛ збільшується на 3—6,9 % порівняно з підвищенням на 1,7—2,5 % нодальних проявів хвороби; за останні 20 років кількість уражень головного мозку збільшилася на 10 % щороку, а органа зору — на 6 % щороку. Екстранодальні варіанти становлять 24—48 % серед знову виявлених НГЛ і часто маніфестують як локальні або локорегіональні пухлини. Раніше відповідно до класифікації Ann-Arbor вважалося, що пухлинні зміни в лімфатичній тканині (кільце Пирогова—Вальдейєра, загруднинна залоза, селезінка, червоподібний росток, пейсрові бляшки тонкої кишки) не належать до екстранодальних. Проте нині визнано, що до екстранодальних НГЛ належать пухлини, які розвиваються спочатку в будь-яких органах і тканинах, окрім лімфатичних вузлів. Частота ураження різних органів і тканин неоднакова: найчастіше ізольовано уражується травний тракт (24,3 %), кільце Пирогова—Вальдейєра (19,4 %), головний мозок (10 %), значно рідше — грудна залоза (2 %), легені, плевра (1,1 %). З частотою менше ніж 1 % пухлинні утворення можуть виникати спочатку в будь-яких ділянках людського тіла.

**Клінічне стадіювання (cS).** Хоча клінічна класифікація за стадіями недосконала, її можна застосовувати в різних закладах для отримання порівнянних даних. Класифікація базується на результатах анамнезу, клінічного обстеження, методів візуалізації і біопсії. Біопсію кісткового мозку слід проводити в клінічно і рентгенологічно неуразеній ділянці кістки.

**Стадія I.** Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи тканини (IE).

**Стадія II.** Ураження двох лімфатичних ділянок або більше з одного боку від діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи тканини і їхніх регіонарних лімфатичних вузлів (a) у поєднанні з ураженням інших лімфатичних ділянок з того самого боку діафрагми (IIE) або без нього.

*Примітка.* Кількість уражених лімфатичних ділянок може позначатися як ІІЗ.

**Стадія III.** Ураження лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми (III), яке може поєднуватися з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органа чи тканини (IIIE), або з ураженням селезінки (IIIS), або з ураженням і тканини, і органа (IIIE+S).

**Стадія IV.** Дисеміноване (багатофокусне) ураження одного або кількох екстралімфатичних органів у поєднанні з ураженням лімфатичних вузлів чи без нього або ізольоване ураження екстралімфатичного органа з ураженням віддалених (не регіонарних) лімфатичних вузлів.

**Підстадії A і B.** Кожна стадія має бути розділена на підстадії A і B залежно від відсутності (A) чи наявності (B) симптомів інтоксикації, до яких належать:

- нез'ясоване зменшення маси тіла більше ніж на 10 % за 6 останніх міс. перед зверненням до лікаря;

- нез'ясовні підвищення температури тіла понад 38,3 °C;
- нічне рясне потіння.

Констатація навіть одного з перерахованих симптомів є підставою для визначення підстадії В.

Клінічне оцінювання ураження печінки передбачає виявлення збільшення величини печінки, або підвищення рівня ЛФ у сироватці крові і зміну двох різних функціональних печінкових тестів, або зміни печінки методами візуалізації і зміни одного функціонального теста. Ураження печінки завжди розцінюється як дифузне екстралімфатичне поширення хвороби (IV стадія).

Клінічно ураження селезінки встановлюють за пальпаторним збільшенням органа, підтвердження методами візуалізації.

Ураження легені, обмежене однією часткою або коренем легені, у поєднанні з гомолатеральною лімфаденопатією або одnobічний плевральний випіт без залучення до процесу легені, але з прикореневою лімфаденопатією, розцінюються як локалізоване екстралімфатичне поширення хвороби.

**Патологоанатомічні стадії (pS).** Точніше уявлення про поширеність пухлинного ураження дає визначення патологоанатомічних (p) стадій процесу. Класифікацію застосовують за наявності для неї результатів гістологічного дослідження. Ознаки під час визначення стадії залежно від результатів гістологічного дослідження позначаються знаками «+» (плюс) або «-» (мінус). Патологоанатомічну інформацію класифікують за допомогою символів, що вказують на тканинну належність досліджуваного матеріалу. Використовують такі позначення символів, як і при віддалених метастазах у класифікації TNM (категорії M<sub>1</sub>) злоякісних пухлин інших локалізацій.

**Клінічна картина.** Характер клінічних проявів при лімфомі й інтенсивність вираженості окремих симптомів залежать головним чином від ступеня диференціювання клітин, що становлять морфологічний субстрат пухлини. Пухлини, утворені із зрілих клітин, зазвичай даватимуть менш виражену клінічну симптоматику, ніж пухлини, утворені з недиференційованих (незрілих) клітин. Однак завжди варто пам'ятати, що клінічні прояви лімфому не можуть бути підставою для визначення ступеня злоякісності пухлини, оскільки пухлина з незрілих клітин може супроводжуватися мінімальною симптоматикою, а зрілоклітинна пухлина може проявлятися бурхливою клінічною картиною. Найчастіше в дебюті захворювання з'являється пухлина лімфатичного вузла або будь-якої іншої локалізації. Часто пухлина перебігає без суб'єктивних відчуттів і може бути виявлена випадково під час огляду. Загальна симптоматика подібна до такої при неоплазіях — загальна слабкість, підвищена втомлюваність, зменшення маси тіла. Специфічність цих симптомів низька. Досить патогномонічними для розвитку лімфопроліферативної пухлини є триада ознак: рясне нічне потіння, немотивований свербіж шкіри й погана переносимість укусів кровосисних комах. Іноді поява одного або кількох симптомів із зазначеної триади може на кілька років випереджати розвиток (маніфестацію) власне пухлини. Нерідко у хворих з лімфою настають серйозні імунологічні розлади, такі як імунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія, вовчаковоподібний синдром. Імунологічна недостатність у хворих із лімфомами створює умови для приєднання бактеріальних і вірусних інфекцій. Бактеріальні агенти найчастіше призводять до гострої пневмонії або інфекції се-

зових шляхів. Серед вірусних інфекцій лідирують інфекції, спричинені вірусами герпесу. Картина периферичної крові зазвичай має мінімальні відхилення від нормальної. За відсутності імунного руйнування клітин показники червоної крові не змінені. Це характерно і для тромбоцитів. Часом може бути помірний лейкоцитоз за рахунок збільшення кількості зрілих лімфоцитів. Часто у хворих із лімфою спостерігається еозинофілія.

Під час дослідження препаратів кісткового мозку клінічний склад здебільшого нормальний, іноді виявляють помірне (близько 20 %) збільшення кількості зрілих лімфоцитів. У разі поширення пухлини на кістковий мозок (лейкемізація) в аспіраті з'являються клітини, морфологічно подібні до первинного вогнища лімфоми. Колонізація кісткового мозку пухлинними клітинами неминуче призводить до скорочення плацдарму для нормального гемопоєзу. Наслідком недостатності кісткомозкового кровотворення є розвиток цитопенії периферичної крові.

Диференціальну характеристику лімфоми Годжкіна і НГЛ наведено в табл. 14.

Таблиця 14. Диференціальні ознаки лімфоми Годжкіна і негоджкінських лімфом

| Критерії                       | Негоджкінська лімфома                                         | Лімфома Годжкіна         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Походження клітин              | 90 % — В-клітинна,<br>10 % — Т-клітинна,<br>рідше моноцитарна | Не встановлено           |
| <b>Поширення хвороби</b>       |                                                               |                          |
| Локалізоване                   | Не типово                                                     | Типово                   |
| Ураження лімфатичних вузлів    | Лімфатичні вузли не-<br>суміжні                               | Лімфатичні вузли суміжні |
| За межами лімфатичних вузлів   | Типово                                                        | Не типово                |
| Медіастинальне                 | Не типово                                                     | Типово                   |
| Абдомінальне                   | Типово                                                        | Не типово                |
| У кістковий мозок              | Типово                                                        | Не типово                |
| <b>В-Системні симптоми</b>     | Не типові                                                     | Типові                   |
| <b>Хромосомна транслокація</b> | Типова                                                        | Ще не описана            |
| <b>Виліковуваність</b>         | Менше ніж 30—40 %                                             | Більше ніж 75 %          |

Ураховуючи можливість розташування пухлин у будь-яких органах і тканинах, у план обстеження включають великий набір діагностичних методів. Обстеження хворого починають із фізикального огляду з дослідженням усіх груп периферичних лімфатичних вузлів. Збільшення лімфатичного вузла без видимих причин до розміру більше ніж 1 см і існування такого збільшеного вузла понад 1 міс. є підставою для виконання біопсії вузла. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки дає змогу уточнити стан медіастинальних лімфатичних вузлів (медіастинальна лімфаденопатія спостерігається в середньому у 15—25 % хворих, окрім первинної НГЛ середостіння або лімфобластної лімфоми з клітин-попередників, при яких вона є першим або основним проявом хвороби) і виявити паренхіматозне ураження легень, що спостерігається в 3—6 % випадків. Розвиток специфічно-

го плевриту відбувається нечасто (8—10 %), переважно при агресивних і високо-агресивних НГЛ, або є єдиним клінічним симптомом при первинній В-клітинній НГЛ серозних оболонок (*primary effusion lymphoma*). Доказом пухлинної природи плевриту є цитологічне дослідження випоту; інформативність цього методу не перевищує 65 %. Ураження внутрішньочеревних і заочеревинних лімфатичних вузлів відбувається в середньому у 20—30 % хворих, печінки — у 15—50 %, селезінки — у 30—40 %. Високу роздільну здатність має УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору, яке слід виконувати усім хворим незалежно від наявних на момент діагностики клінічних проявів захворювання. Висока частота ураження кісткового мозку (30—70 %), що нерідко перебігає без змін гемограми, вимагає обов'язкового дослідження аспірату і трепану кісткового мозку (стерильна пункція). Морфологічний спектр екстранодальних лімфом різноманітний; при цьому в одному органі можуть траплятися різні пухлини. Наприклад, у тонкій кишці можуть розвиватися дифузні В-великоклітинні лімфоми, В-лімфоми маргінальної зони, фолікулярні, зони мантиї і Т-клітинні лімфоми. Діагноз НГЛ встановлюють на підставі морфологічного дослідження пухлинної тканини. Цитологічне дослідження є високоінформативним методом і має широко застосовуватися в амбулаторних умовах; останнім часом його значення зростає у зв'язку з розробленням ефективних методів імунофенотипування на цитологічних препаратах. Проте остаточною слід вважати гістологічне дослідження біоптату пухлинної тканини з імунофенотипуванням. Цитологічна верифікація допускається тільки в тому разі, коли взяття матеріалу для гістологічного дослідження пов'язане з високим ризиком для життя пацієнта.

У Європі вважається визнаним положення про те, що під час проведення морфологічної діагностики НГЛ, по-перше, треба віддавати перевагу дослідженню нативного пухлинного матеріалу, оскільки під час перегляду препаратів, приготованих із парафінових блоків, буває більше помилок; по-друге — препарати мають діагностувати двоє незалежних анатомів. Найчастіше виконують біопсію периферичних лімфатичних вузлів. Необхідно віддавати перевагу біопсії тривало існуючого лімфатичного вузла, розташованого в легкодоступних анатомічних ділянках (краще в шийній або надключичній ділянці, менше бажана біопсія пахвинних і апікальних пахвових лімфатичних вузлів).

Нині варіант НГЛ встановлюється відповідно до класифікації ВООЗ 2001 р. Під час створення її на основі REAL-класифікації було враховано усі відомості про біологію лімфоїдних пухлин. Частота різних варіантів НГЛ неоднакова: дифузна великоклітинна лімфома — 30 %, фолікулярна — 22 %, маргінальної зони — 8 %, В-дрібноклітинна і периферична Т-клітинна — 7 %, зони мантиї — 5 %, лімфома Беркїтта — 3 %, анапластична великоклітинна — 2 %, інші варіанти — 12 %. Імунологічна діагностика лімфом полягає в ретельному вивченні антигенів мембрани і цитоплазми пухлинних клітин для того, щоб визначити походження лімфоми (В- чи Т-клітинне) і стадію, на якій зупинився їх нормальний розвиток. Проводиться зіставлення імунофенотипу (тобто набору маркерів) клітин пухлини з імунофенотипом нормального клітинного аналога. У процесі формування лімфоми пухлинні лімфоїдні клітини набувають незвичайних (у нормі майже відсутніх) імунологічних ознак і частково втрачають типові антигени.

В- і Т-клітинні лімфоми поділяють на дві великі групи: лімфоми з клітин-попередників і периферичні лімфоми. При цьому враховують моноклональність або

монотиповість лімфоїдного пухлинного проліферату і його відмінності від нормальних клітин лімфатичного вузла. Найпоширенішою ознакою В-клітинних лімфом є моноклональність злоякісних В-клітин за типом легких поліпептидних ланцюгів імуноглобулінів (капса або лямбда).

На сьогодні у більшості гематологічних центрів проводять лише спрощений варіант діагностики НГЛ за ступенем їх злоякісності:

1. Лімфома, утворена із незрілих клітин (лімфобластів), — лімфома високого ступеня злоякісності.

2. Лімфома, утворена із клітин проміжної зрілості (пролімфоцитів), — лімфома проміжного ступеня злоякісності.

3. Лімфома, утворена зі зрілих клітин (лімфоцитів), — лімфома низького ступеня злоякісності.

Залежно від перебігу НГЛ поділяються на індолентні (зі сприятливим прогнозом) і високоагресивні (з несприятливим прогнозом) пухлини.

*Індолентні лімфоми* характеризуються незначним прогресуванням, тривалою виживаністю, помірною чутливістю до хіміотерапії і відсутністю можливості вилікування стандартною хіміотерапією. Частіше це фолікулярна НГЛ і лімфоми маргінальної зони. П'ятирічна виживаність досягає 75 %.

*Високоагресивні лімфоми* швидко прогресують, помірно або високочутливі до хіміотерапії і можуть бути виліковані стандартними методами хіміотерапії. Але 5-річна виживаність значно менша — від 45 (при В-великоклітинній лімфомі) до 25 % (при периферичній Т-клітинній лімфомі).

Особливе місце займають MALT-лімфоми — пухлини, що розвиваються з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками (P. Isaacson, 1983). У 50 % випадків ці лімфоми локалізуються в шлунку і тонкій кишці, у 12 % — у легеневій тканині, у 6% — у шитоподібній і пришитоподібній залозах.

**Лікування.** Визначальним фактором, що впливає на вибір принципів лікування у бік підвищення його агресивності за інших рівних умов і, зокрема, стадії, має вважатися об'єм пухлинних мас (для периферичних нодальних уражень — 10 см і більше у найбільшому діаметрі) і співвідношення діаметра збільшених медіастинальних лімфатичних вузлів і поперечних розмірів грудної клітки більше ніж 0,33.

На прогнозі і, відповідно, принципах вибору терапії позначаються 5 факторів ризику. На підставі поєднання таких несприятливих факторів, як вік понад 60 років, підвищення активності ЛДГ понад норму (звичайно не менше ніж у 2 рази), загальний статус > 1 (2—4) за шкалою ECOG, стадія III/IV і кількість екстранодальних уражень > 1, встановлюють 4 групи за категоріями ризику: низького (0—1 ознака), низького проміжного (2 ознаки), високого проміжного (3 ознаки) і високого (4—5 ознак), що впливають на частоту відповіді, безрецидивну і загальну 5-річну виживаність.

Стандартом лікування більшості В-клітинних агресивних лімфом можна вважати комбіновану хіміотерапію за відомою програмою СНОР (АСОР) у вигляді 6—8 циклів із проведенням двох циклів після досягнення повної ремісії при 3-тижневих інтервалах. При I і II стадіях В-великоклітинних НГЛ припустиме проведення променевої терапії після 3—4 циклів СНОР, у тому числі в модифікованому 2-тижневому варіанті. Дійсно, підвищення ефективності програми СНОР

(до 75—86 % повних ремісій) може бути досягнуто скороченням інтервалу між циклами до 2 тиж., але з обов'язковою підтримкою колонієстимулювальними факторами G, CSF або GM, CSF у дні, вільні від хіміотерапії.

За останні 20 років значних успіхів у лікуванні лімфом досягнуто завдяки додаванню до СНОР моноклональних анти-CD20 антитіл — ритуксимабу (R; мабтери). Приєднання імунотерапії поліпшує безрецидивну і загальну виживаність хворих як із високим, так і з низьким ризиком без підвищення токсичності режиму. При цьому 5-річна виживаність досягає 88 %, а безрецидивна — 81 %. Така здатність імунотерапії до значного поліпшення наслідків лікування хіміотерапією з досягненням тривалих стабільних ремісій сприяла тому, що на сьогодні СНОР-R є стандартною першою лінією хіміотерапії дифузної великоклітинної В-клітинної лімфони.

При периферичній Т-клітинній лімфомі прогноз значно несприятливіший і вимагає нових підходів у лікуванні цього захворювання. Базисна терапія СНОР залишається стандартом для нешкірних форм периферичних Т-клітинних лімфом. Останнім часом розроблено нові програми: СНОР + кладрибін (аналог пуринів) або флюдарабіну фосфат. Рівень відповіді на лікування — від 51 до 80 %.

### 18.3. МІЕЛОМНА ХВОРОБА

Множинна мієлома (мієломна хвороба, хвороба Рустицького—Калера) — злоякісне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку плазматичними клітинами, наявністю моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові й/або в сечі і остеолітичним ураженням кісток.

Відповідно до європейсько-американської класифікації і класифікації ВООЗ множинна мієлома належить до периферичних В-клітинних лімфоїдних пухлин.

Множинна мієлома становить 1 % усіх онкологічних захворювань і трохи більше 10 % серед усіх гемобластозів. Хворіють представники всіх рас і на всіх континентах. Найнижчий показник захворюваності в Китаї: 1 випадок на 100 тис. населення. У США цей показник серед чоловіків і жінок негроїдної раси становить 9,9 і 6,7 на 100 тис. населення відповідно. У жителів США білої раси множинна мієлома трапляється рідше: у чоловіків — 4,3, у жінок — 3 випадки на 100 тис. населення. У 2000 р. показник захворюваності на множинну мієлому у Європі становив 1,31, в Україні — 1,2 на 100 тис. населення. Вік хворих переважно понад 40 років, середній вік — 69 років.

**Етіологія.** Причини розвитку множинної мієломи залишаються нез'ясованими. Як можливий етіологічний фактор обговорюється значення впливу іонізуючого випромінювання, генетичної схильності, тривалого антигенного впливу вірусу герпесу людини 8-го типу (HV-8), відомого як вірус саркоми Капоші, впливу токсичних речовин.

**Патоморфологія.** Морфологічним субстратом множинної мієломи і солітарної плазмодити найчастіше є плазмодити, однак можуть бути присутні і плазмобласти. Як серед плазмодитів, так і серед плазмобластів трапляються багатоядерні форми. Ураження кісткового мозку носить як вогнищевий, так і дифузний характер.

**Патогенез.** Більшість провідних учених вважають, що пухлинна трансформація В-лімфоцитів при множинній мієломі відбувається в термінальному центрі

периферичних лімфоїдних органів після соматичних гіпермутацій генів імуноглобулінів і ізотипового перемикавання синтезу антитіл. Надалі плазмобласти і клітини пам'яті, що зазнали пухлинної трансформації, так само, як і нормальні аналогічні клітини, повертаються в кістковий мозок, де, взаємодіючи з елементами кістково-мозкового оточення, проходять завершальний етап дозрівання до плазматичних клітин. У кістковому мозку плазматичні клітини формують пухлинний клон, що надалі здатний до проліферації і поширення.

Пухлинні клітини при множинній мієломі проявляють важливі властивості нормальних плазматичних клітин — нащадків В-лімфоцитів, які довго живуть і пройшли етап стимуляції антигеном і соматичних гіпермутацій. Передбачається, що під час дозрівання В-клітини допускаються помилки, які призводять до хромосомних транслокацій із залученням генів імуноглобулінів, зокрема локусу важкого ланцюга (імуноглобуліну) на 14-й хромосомі — ділянка 14q32.

Вивчення каріотипу мієломних клітин утруднене через їхню низьку проліферативну активність. Аномалії каріотипу в разі використання стандартних цитогенетичних методів виявляють у 30—50 % хворих. Застосування методу флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) відкриває можливості проведення цитогенетичних досліджень у клітинах, що не діляться. Методом FISH хромосомні аномалії виявляють у 89—96 % хворих із множинною мієломою.

Важливу роль у процесі росту пухлини відіграють цитокіни, що секретируються мієломними клітинами і стромальними елементами кісткового мозку. Основним фактором росту мієломних клітин є інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який секритується переважно стромальними елементами кісткового мозку. Фактор некрозу пухлини регулює синтез молекул адгезії на мієломних і стромальних клітинах, унаслідок чого відбувається посилення адгезії мієломних клітин до стромальних клітин кісткового мозку, що своєю чергою призводить до збільшення секреції ІЛ-6 кістковомозковим мікрооточенням.

Стимулювальний вплив на проліферацію пухлинних плазматичних клітин при множинній мієломі можуть чинити й інші цитокіни: ГМ-КСФ (GM-CSF), ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-5, інсуліноподібні фактори 1 і 2 (IGF-1, IGF-2), фактор росту гепатоцитів (HGF). Деякі цитокіни пригнічують ріст мієломних клітин. Найпотужнішим інгібітором росту плазматичних клітин *in vitro* є  $\alpha$ -інтерферон. Інтерлейкін-4 також сповільнює проліферацію мієломних клітин *in vivo*.

Основним імунологічним маркером, що дає можливість диференціювати пухлинні й непухлинні плазматичні клітини, є антиген CD19. Нормальні плазматичні клітини зазвичай зберігають здатність до експресії CD19 (одного із найранніших В-лінійних антигенів), тоді як більшість мієломних клітин втрачають здатність до його експресії.

**Клінічна картина.** Клінічні прояви захворювання зумовлені плазмоклітинною інфільтрацією кісткового мозку, кісток, позакістковомозковим поширенням пухлини й секрецією моноклонального імуноглобуліну. Один з основних проявів хвороби — ураження кісток. У 70 % хворих з'являється біль у кістках. Вогнища остеодеструкції частіше розвиваються в плоских кістках (череп, таз, груднина, ребра), хребцях, а також у проксимальних відділах стегнових і плечових кісток. Ураження скелета може супроводжуватися деформаціями кісток. У термінальній стадії захворювання і при мієломі з агресивним перебігом пухлина може пророс-

тати в м'якій тканині. Класичний симптом — спонтанні переломи. Переломи хребців виникають у 50 % хворих із множинною мієломою, а переломи інших кісток — у 30 % випадків. У більшості хворих рентгенологічно ураження кісткової тканини проявляється генералізованим остеопорозом, поодинокими або множинними вогнищами остеолізу, патологічними переломами.

Підвищення вмісту кальцію в сироватці крові спостерігається у 20—30 % хворих, зумовлене посиленою резорбцією кісток і найбільш виражене у хворих із масивними остеолітичними ураженнями. Гіперкальціємія проявляється втратою апетиту, нудотою, блюванням, закрепами, поліурією, артеріальною гіпотензією, м'язовою слабкістю, порушеннями серцевого ритму. У частини хворих підвищення рівня кальцію може бути безсимптомним. Одним із важких проявів гіперкальціємії є ниркова недостатність, яка за відсутності своєчасного лікування може призвести до коми і смерті хворого.

При множинній мієломі досить часто спостерігається ураження нирок, що характеризується протеїнурією, поступовим зниженням їхньої концентраційної функції, розвитком хронічної або гострої ниркової недостатності. Ниркова недостатність розвивається у 20—35 % хворих до моменту встановлення діагнозу і серед причин смерті займає 2-е місце після інфекційних хвороб.

**Патогенез** ураження нирок при множинній мієломі складний. Основним фактором є надмірна секреція легких ланцюгів імуноглобулінів — білка Бенс-Джонса, що може стати причиною мієломної нефропатії, амілоїдозу і хвороби відкладення легких ланцюгів імуноглобулінів, нирково-канальцевої дисфункції (набутий синдром Фанконі).

Мієломна нефропатія — найчастіша причина ниркової недостатності. Реабсорбція легких ланцюгів імуноглобулінів призводить як до ушкодження епітелію канальців і порушення їхньої функції, так і до утворення циліндрів усередині канальців з наступною їх обструкцією. Специфічних клінічних симптомів мієломної нефропатії немає. У сечі більшості хворих виявляються моноклональні ланцюги імуноглобулінів і відносно невелика кількість білка. Альбумінурія більше ніж 1 г на добу зазвичай пов'язана з амілоїдозом або хворобою відкладення легких ланцюгів імуноглобулінів.

При синдромі Фанконі, що іноді розвивається у хворих із множинною мієломою, токсична дія легких ланцюгів імуноглобулінів обмежується порушенням функції ниркових канальців. Синдром характеризується нирковою глюкозурією, аміноацидурією, хронічним ацидозом, гіпоурикемією і гіпокаліємією. Такі класичні ознаки нефротичного синдрому, як набряки, гіперхолестеринемія, зазвичай відсутні. Синдром Фанконі найчастіше супроводжується остеомаліцією.

Окрім протеїнурії Бенс-Джонса, розвиток ниркової недостатності при множинній мієломі спричиняють і інші фактори: гіперурикемія у разі розпаду великої маси пухлини, дегідратація, гіперкальціємія, гемодинамічні порушення, пов'язані з анемією або гіперв'язкістю плазми.

У разі порушення функції нирок призначати будь-який лікарський препарат потрібно з урахуванням можливої нефротоксичної дії. Використання цілої низки лікарських засобів — аміноглікозидів, амфотерицину В, нестероїдних протизапальних препаратів, інгібіторів ангіотензинконвертази, ацикловіру — може стати причиною розвитку ниркової недостатності.



Під час встановлення діагнозу множинної мієломи варто уникати введення рентгеноконтрастних препаратів, тому що може відбутися випадання білка Бенс-Джонса в ниркових каналцях із наступною незворотною анурією, особливо на тлі зневоднення.

У 10—15 % хворих із множинною мієломою розвивається амілоїдоз. Уражуються переважно багаті на колаген органи і тканини: адвентиція судин, серцевий м'яз, язик, дерма, нерви і сухожилки, суглоби. Найчастішими проявами є загальна слабкість, стомлюваність, зменшення маси тіла. Амілоїдоз печінки й селезінки зазвичай перебігає безсимптомно, але може супроводжуватися гепатоспленомегалією. Для встановлення діагнозу амілоїдозу необхідно провести гістологічне дослідження матеріалу, отриманого шляхом біопсії слизової оболонки прямої кишки, або аспірату підшкірної жирової клітковини передньої черевної стінки.

Підвищений рівень сироваткових імуноглобулінів, зумовлений продукцією моноклонального білка, може призвести до збільшення в'язкості крові, що в разі досягнення певного рівня стає причиною різноманітних ускладнень. Синдром гіперв'язкості частіше розвивається у хворих із множинною мієломою при високому рівні моноклональних імуноглобулінів або імуноглобулінів, схильних до полімеризації. Клінічна картина цього синдрому включає кровоточивість (до 15 % усіх хворих), ретинопатію з характерними полум'яніючими крововиливами, розширення вен сітківки, парестезії, синдром Рейно. Порушення мікроциркуляції в судинах головного мозку може стати причиною неврологічних розладів аж до парапротейімічної коми.

Одним із найчастіших клінічних проявів множинної мієломи є різноманітна неврологічна симптоматика. У 10—20 % хворих на початку або під час перебігу хвороби може спостерігатися компресія спинного мозку. Це ускладнення може бути зумовлене стисненням спинного мозку фрагментами тіла зруйнованого хребця або екстрадурально розташованою пухлиною. Клінічно компресія спинного мозку проявляється радикулярним болем, м'язовою слабкістю, парезами або паралічами нижніх кінцівок, порушенням функції тазових органів. У 5—15 % хворих спостерігається периферична нейропатія. Механізм розвитку цього ускладнення незрозумілий. Нейропатія проявляється порушенням тактильної і больової чутливості, парестезіями, м'язовою слабкістю, онімінням, болем. Прояви нейропатії зазвичай симетричні. У 5—13 % хворих настає гепатомегалія або спленомегалія. У 50 % хворих збільшення органів зумовлене специфічною плазмоклітинною проліферацією. Ураження лімфатичних вузлів у розгорнутій стадії множинної мієломи трапляється рідко — менше ніж у 0,5 % випадків. Специфічне ураження шлунка може мати перебіг інфільтративного процесу, виразки або плазмоцитоми. Пухлинні плазмоклітинні інфільтрати можуть розвиватися майже в усіх органах, проте рідко проявляються клінічно. З багатьох причин і насамперед через пригнічення синтезу нормальних імуноглобулінів у хворих із множинною мієломою знижується здатність протистояти інфекції. Частота інфекцій при цій хворобі в 15 разів вища, ніж у здорових осіб. Інфекційні ускладнення є основною причиною смерті хворих. Найчастіше розвиваються пневмонія й інфекції сечовивідних шляхів.

Приблизно в 3—7 % випадків спостерігається одиничне ураження кісток або м'яких тканин — солітарна плазмоцитома. Цій формі захворювання ураження

кісткового мозку не властиве. Продукція парепротейну відсутня або його кількість незначна. Захворювання уражує пацієнтів молодшого віку (порівняно з групою хворих із множинною мієломою). Розрізняють солітарну кісткову і м'якотканинну плазмочитому. Солітарні вогнища в кістках частіше локалізуються в хребцях, ребрах, черепі, ключицях, лопатках, а також стегнових і тазових кістках.

**Діагностика.** Для встановлення діагнозу множинної мієломи основними є три критерії:

1) виявлення клональних плазматичних клітин у мієлограмі і (або) плазмочитинної пухлини в біопсійному матеріалі ураженої тканини;

2) наявність моноклонального імуноглобуліну у сироватці крові і/або сечі;

3) виявлення ознак ураження органів і тканин, пов'язаних з мієломою (одна і більше):

- гіперкальціємія (рівень кальцію в сироватці крові на 0,25 ммоль/л вищий за верхню межу норми, або понад 2,75 ммоль/л);

- ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці крові понад 177 мкмоль/л);

- анемія (рівень гемоглобіну на 2 г/дл нижчий від нижньої межі норми, або до 10 г/дл);

- вогнища лізису в кістках або остеопороз.

Для діагностики множинної мієломи обов'язковою має бути наявність плазмочитинного пухлинного ураження, що дає змогу виділити групу пацієнтів з активною або симптоматичною мієломою, яким потрібне лікування.

#### **Обсяг досліджень, необхідний для встановлення діагнозу множинної мієломи**

##### *Обов'язкові дослідження*

1. Рентгенографія кісток:

- череп, ключиці, лопатки, груднина, ребра, усі відділи хребта, кістки таза, проксимальні відділи плечових і стегнових кісток;

- інші відділи скелета за наявності клінічних проявів.

2. Біохімічний аналіз крові з визначенням рівня загального білка, альбуміну, кальцію, креатиніну, сечової кислоти, ЛДГ, ЛФ, білірубину, трансаміназ.

3. Загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів.

4. Дослідження рівня імуноглобулінів у сироватці крові методом радіальної імунодифузії.

5. Загальний аналіз сечі.

6. Дослідження сечі за методом Зимницького.

7. Електрофорез і імунофіксація білків концентрованої сечі з кількісним визначенням рівня парепротейну.

8. Морфологічне дослідження кісткового мозку, а за відсутності його ураження — пухлинної тканини.

##### *Додаткові дослідження*

1. Цитогенетичне дослідження плазматичних клітин з використанням FISH-методу.

2. Імунофенотипування пухлинних плазматичних клітин.

До факторів несприятливого прогнозу при множинній мієломі належать:

- високий рівень  $\beta_2$ -мікроглобулінів;
- зниження рівня альбуміну;
- високий проліферативний індекс плазматичних клітин;
- підвищення вмісту ЛДГ;
- високий рівень С-реактивного протеїну;
- високий рівень ІЛ-6 у сироватці крові;
- делеція або моносомія 13-ї хромосоми;
- множинні хромосомні аномалії;
- вік 69 років і більше;
- загальний статус за ECOG 3 і більше.

**Лікування.** Після встановлення діагнозу мієломи протипухлинне лікування не в всіх випадках необхідно починати негайно. При «тілючій» і «м'якій» (індолентній) мієломі від хіміотерапії варто відмовитися, оскільки термін від встановлення діагнозу до появи перших клінічних симптомів хвороби може становити 5—8 років. Хворі із безсимптомною мієломою повинні перебувати під спостереженням у гематолога. Аналізи крові й сечі, включаючи кількісне визначення рівня парапротеїну, проводяться кожні 3 міс.

Показанням до початку протипухлинного лікування є поява ознак прогресування захворювання — підвищення рівня сироваткового і/або сечового парапротеїну, поява болю в кістках, зумовленого їх ураженням, виявлення м'якотканинної плазмоцитомы, розвиток анемії, гіперкальціємії або ниркової недостатності. Схильність до інфекцій при множинній мієломі також є показанням до початку цитостатичного лікування.

Зважаючи на те що мієлома є генералізованою плазмоклітинною пухлиною, основним методом лікування обрано хіміотерапію: мелфалан, циклофосфан, препарати нітрозосечовини в комбінації з преднізолоном (схема MP). У лікуванні резистентних форм множинної мієломи застосовують поліхіміотерапію: схеми VAD (вінкрисдин, адриаміцин, дексаметазон), VID (вінкрисдин, ідарубіцин, дексаметазон), CVAD (циклофосфан, вінкрисдин, адриаміцин, дексаметазон), EDAP (етопозид, цитарабін, цисплатин, дексаметазон). Використання високодозової хіміотерапії у лікуванні множинної мієломи дало змогу досягти повної ремісії. Це стало підставою для внесення доповнень у загальноприйняті критерії оцінювання ефективності терапії. Так було введено новий критерій оцінки — «повна ремісія». Справжня повна ремісія характеризується повним зникненням парапротеїну із сироватки крові і сечі, наявністю до 5 % плазматичних клітин у кістковому мозку і повною відсутністю клінічних проявів хвороби.

Множинна мієлома належить до високорадіочутливих пухлин. Але як самостійний метод променевої терапії застосовують дуже рідко — лише при лікуванні плазмоцитом за відсутності метастатичного компонента. При множинній мієломі локальна променева терапія застосовується в СВД 30—40 Гр (РВД — 2 Гр) за наявності загрози патологічних переломів в опорних частинах скелета.

## 18.4. ЛЕЙКОЗ

Перша згадка про лейкоз у медичній літературі датується 1827 р., коли французький лікар Альфред-Арман-Луї-Марі Вельпо описав хворобу 63-річного садівника, що проявлялася гарячкою, загальною слабкістю, наявністю каменів у нирках і вираженим збільшенням печінки й селезінки. Вельпо помітив, що за консистенцією кров хворого нагадує рідку вівсяну кашу, і припустив, що це сталося через білі клітини крові. У 1845 р. в Единбурзі патолог Джон Хьюз Беннет опублікував повідомлення про кілька випадків смерті хворих, у яких виявилася збільшена селезінка, а кров була змінена за кольором і консистенцією. Для характеристики змін крові Беннет ужив термін «лейкоцитемія». Термін «лейкемія» запропонував знаменитий німецький патолог Рудольф Вірхов у 1856 р. Як перший дослідник, який застосував світловий мікроскоп у гістопатології, Вірхов виявився першим ученим, який охарактеризував надмірну кількість білих кров'яних клітин у хворих із клінічними проявами, описаними Вельпо й Беннетом. Оскільки Вірхову причина надмірної кількості лейкоцитів була невідома, для визначення стану він ужив винятково описовий термін «лейкемія». Із розвитком сучасних методів дослідження стали зрозумілими процеси виникнення і розвитку лейкозу. Уже в 1877 р. Пауль Ерліх розробив спосіб фарбування мазків крові, що дав можливість докладно описати нормальні і змінені лейкоцити. Щоб диференціювати лейкоз із блискавичним розвитком від хронічного лейкозу з повільним перебігом, Вільгельм Епштейн у 1889 р. запропонував термін «гострий лейкоз». Термін «мієлоїдний» запровадив Нойман у 1869 р., зробивши відкриття, що лейкоцити утворюються в кістковому мозку, а не в селезінці. Спосіб діагностики лейкозу шляхом дослідження мазка кісткового мозку вперше описав Мозлер у 1879 р. І, нарешті, у 1900 р. Негелі, який розмежував лейкоз на мієлоцитарний і лімфоцитарний, описав злоякісну клітину гострого мієлоїдного лейкозу — мієлобласт. У 2008 р. повністю було визначено послідовність генів у геномі хворого з гострим мієлоцитарним лейкозом (ГМЛ). Геном при ГМЛ став першим розшифрованим геномом при злоякісних пухлинах. Виділену з лейкозних клітин ДНК було зіставлено з ДНК, виділеною зі здорової шкіри, у лейкозних клітинах — виявлено мутації кількох генів, що раніше не вважалися пов'язаними із захворюванням.

Згідно з традиційною класифікацією, усі форми лейкозу поділяють на два типи — гострий і хронічний. Класифікація ґрунтується на різній здатності проліферувальних клітин до зростання і розвитку. При гострому лейкозі диференціювання практично відсутнє і в крові накопичується велика кількість бластних клітин (ці клітини незрілі і в нормі є попередниками нормальних клітин крові), що призводить до пригнічення нормального кровотворення усіх ростків. Хронічний лейкоз дає популяцію диференційованих клітин, зазвичай гранулоцитарних, що поступово замінюють нормальні клітини периферичної крові.

Терміни «гострий» і «хронічний» є умовними і характеризують походження захворювання, а не інтенсивність його перебігу. Гострий лейкоз ніколи не перетворюється на хронічний, а хронічний на гострий.

### Гострий лейкоз

У перебігу гострого лейкозу виділяють три стадії: початкову, розгорнуту і термінальну.

**Початкова стадія:** біохімічні показники крові можуть бути в нормі або дещо варіювати. З'являється незначна загальна слабкість, загострюються хронічні захворювання, активізується вірус герпесу, інші бактеріальні і вірусні інфекції.

**Розгорнута стадія** характеризується яскраво вираженими клінічними і гематологічними проявами у вигляді загострень і ремісій, завершується або повною ремісією, або переходом у термінальну стадію. Основним критерієм ремісії слугує відсутність бластних клітин у периферичній крові. Завдяки лікуванню досягають повної клініко-гематологічної ремісії протягом 5 років і більше.

**Термінальна стадія** характеризується відсутністю дії цитостатиків, які використовували у лікуванні, цілковитим пригніченням системи кровотворення. Показник летальності в цій стадії дуже високий — до 100 %.

**Гострий лімфолейкоз (ГЛЛ)**, або гостра лімфобластна лейкемія, — злоякісне захворювання, що виникає внаслідок клональної проліферації незрілих лімфоїдних клітин.

**Етіологія.** Причиною гострого лейкозу є зміни в структурі хромосом, тобто хромосомна аберация. При лейкозі виділяють специфічні, або первинні, і неспецифічні хромосомні аберації. Первинними аберациями прийнято вважати транслокації, делеції, інверсії, ампліфікацію ділянок хромосом, онкогени, що містять гени клітинних рецепторів, гени факторів росту. Ці зміни здатні спричинити утворення нових послідовностей ДНК, появу нових властивостей у клітини, виникнення специфічного клона. Вторинна хромосомна аберация з'являється на стадії пухлинної прогресії внаслідок змін клона, що сформувався. Причому подібну аберацию можна спостерігати при різних варіантах лейкозу. Зокрема філадельфійська хромосома може виявлятися як при гострому, так і при хронічному лейкозі.

**Морфологічна класифікація** ГЛЛ згідно з FAB-класифікацією (франко-британсько-американське дослідження, на основі якого будується сучасна класифікація гострого лейкозу) включає три групи — L1, L2, L3, що визначаються за сумою балів, які набирають видимі морфологічні характеристики клітин пухлини.

**FAB-класифікація гострого лімфобластного лейкозу.**

- L1 — типові мікролімфобласти (TdT+, CD19+, CD10+). Спостерігаються приблизно в 75 % випадків ГЛЛ;
- L2, або Т-ОЛЛ. Великі лімфобласти з вираженими ядерцями неправильної форми (TdT+, CD7+). Трапляються у 20 % випадків;
- L3, або В-ГЛЛ.

Для дітей у 75—80 % випадків характерний тип L1.

Залежно від типу клітин — лімфоїдних попередників розрізняють два типи перебігу ГЛЛ: В-лінійний і Т-лінійний.

В організмі людини всі лейкоцити діляться на 2 типи — гранулоцитарні і агранулоцитарні (зернисті і незернисті). Гранулоцитарні діляться на еозинофіли, базофіли, нейтрофіли, агранулоцитарні — на лімфоцити (В- і Т-типу) і моноцити. У процесі дозрівання і розвитку (диференціювання) усі клітини проходять кілька етапів, першим з яких є бластний (лімфобласти). У зв'язку з ураженням кістково-

го мозку пухлиною лімфоцити не встигають розвинути, щоб повноцінно виконувати свої захисні функції. При ГЛЛ здебільшого уражуються В-лімфоцити (приблизно у 85 % випадків), що відповідають за утворення антитіл в організмі.

**Клінічна картина** ГЛЛ характеризується інтоксикацією, анемічним, кістково-суглобовим, проліферативним і геморагічним синдромами. Характерні неспецифічні скарги на загальну слабкість, швидку стомлюваність, зниження апетиту. Спостерігаються підвищення температури тіла, блідість шкірних покривів, що пояснюється інтоксикацією і анемією. Артралгія пов'язана з остеопорозом і підокісною проліферацією пухлинного характеру. Хворих часто турбує біль у ділянці нижніх кінцівок і хребта. Проліферативний синдром характеризується спленомегалією, збільшенням периферичних (іноді і медіастинальних) лімфатичних вузлів. Геморагічний синдром розвивається приблизно у 50 % випадків, характеризується петехіями і крововиливами. Гіперпластичний синдром характеризується збільшенням усіх периферичних лімфатичних вузлів. Інфільтрація печінки і селезінки призводить до їх збільшення, що спричинює біль у животі. Можуть з'явитися біль і ломота в кістках через лейкоемічну інфільтрацію окістя і суглобової капсули та пухлинне збільшення об'єму кісткового мозку. При цьому на рентгенограмах можна виявити характерні для лейкоемічної інфільтрації зміни, особливо в трубчастих кістках, біля великих суглобів. У хлопчиків може бути ініціальне збільшення яєчок (5—30 % випадків первинного ГЛЛ). Це безболісні, щільні, одно- або двобічні інфільтрати. Особливо часто це буває при гіперлейкоцитозі і Т-клітинному варіанті ГЛЛ. Рідкісними ускладненнями можуть бути ураження нирок унаслідок інфільтрації (часом без клінічних проявів), перикардит із випотом через порушення лімфовідтоку між ендокардом і епікардом.

**Лікування.** Основним методом лікування гострого лейкозу є хіміотерапія. Тривалість лікування приблизно однакова незалежно від варіанта — близько двох років. Терапія охоплює стаціонарний етап — 6—8 міс. і амбулаторне лікування — до 1,5 року.

Лікування ГЛЛ на сьогодні дає можливість отримати повну клінічну і гематологічну ремісію, а також у більшості випадків досягти повного вилікування. Основні принципи лікування:

- принцип широкого спектра дії: використовують хіміопрепарати різного механізму дії;
- принцип адекватних дозувань: зменшення дозувань підвищує ризик рецидивів, збільшення дозувань підвищує ризик ускладнень;
- принцип етапності і черговості в призначенні хіміопрепаратів;
- принцип адекватності профілактики екстрамедулярних уражень (забезпечення проникнення хіміопрепаратів у ЦНС і яєчка, проведення променевої терапії ЦНС, інтратекальне введення препаратів тощо).

У разі виникнення рецидиву терапію не відмінюють, а, навпаки, призначають високі дози хіміопрепаратів. Найефективнішим при цьому є протокол ROMP (цитозар, пуринетол, вінкрисдин, метотрексат) або COAP (циклофосфан, цитозар, вінкрисдин, адриаміцин).

**Прогноз при ГЛЛ.** У 95 % дітей і більше настає повна ремісія. У 70—80 % дітей хвороба не дає про себе знати протягом 5 років, їх вважають здоровими. У разі виникнення рецидиву в більшості випадків можна досягти другої повної ремісії.

Хворі з другою ремісією — кандидати на трансплантацію кісткового мозку з імовірністю довгострокової виживаності у 35—65 % випадків. Дорослі рідко хворіють на ГЛЛ. Тривалої ремісії (понад 5 років) вдається досягти у 15—25 % випадків.

**Гострий мієлолейкоз (ГМЛ)**, або гостра мієлоїдна лейкемія, — злоякісне захворювання, що виникає внаслідок злоякісної трансформації і порушення диференціювання гемопоетичних клітин на рівні мієлоїдних клітин-попередників.

**Етіологія.** Найчастіше (у 80 % випадків) причиною ГМЛ є цитогенетичні поломки. Деякі з них можна запідозрити за клінічною картиною. Транслокацію хромосом t(8; 21), інверсію 16-х пар хромосом inv(16), транслокацію t(15; 17) вважають сприятливими ознаками захворювання, що підвищують шанси ремісії, причому в останньому випадку ремісія може бути досить тривалою. Загалом у цих пацієнтів ремісія відзначають більше ніж у 90 % випадків. При вторинному ГМЛ трапляються делеції 5-ї і 7-ї хромосом. Деякі дослідники вважають, що виникають вони внаслідок лікування первинного мієлолейкозу.

**Клінічна картина.** ГМЛ найчастіше проявляється підвищенням температури тіла, кровотечами, анемією, збільшенням печінки і селезінки. Дещо рідше спостерігають лімфаденопатію, суглобовий синдром, ураження ЦНС.

Згідно з FAB-класифікацією, виокремлюють 7 варіантів перебігу ГМЛ:

- $M_0$  — з мінімальним диференціюванням;
- $M_1$  — без дозрівання;
- $M_2$  — з дозріванням;
- $M_3$  — гостра промієлоцитарна лейкемія;
- $M_4$  — гостра мієломоноцитарна лейкемія;
- $M_5$  — гостра моноцитарна лейкемія;
- $M_6$  — гостра еритролейкемія
- $M_7$  — гостра мегакаріобластна лейкемія.

**Діагностика.** Лабораторна діагностика ґрунтується переважно на результатах дослідженнях червоного кісткового мозку. Діагноз ГМЛ встановлюють за наявності більше ніж 30 % нелімфоїдних бластних клітин. При цьому прогностично сприятливою ознакою є виявлення паличок Ауера при  $M_1$ , лейкоцитоз до 20 000 при  $M_2$ , наявність більше ніж 3 % атипових еозинофілів при  $M_4$ .

Варіанти  $M_5$  і  $M_7$  відносять до груп високого ризику.

**Лікувальна стратегія** при ГМЛ подібна до такої при лімфоїдному лейкозі, проте часто пов'язана з розвитком ускладнень. Необхідно активно займатися профілактикою і лікуванням ускладнень, серед яких найчастішими є геморагії та інфекції. Відмінності стосуються не лише кількості ускладнень, а й комбінації хіміотерапевтичних препаратів. Як базисний препарат на всіх етапах лікування ГМЛ зазвичай використовують цитарабін. Застосовують також цитостатики вінкристин, рубоміцин, вепезид, доксорубіцин, циклофосфан, 6-тіогуанін, мітоксантрон. У разі виявлення гострої промієлоцитарної лейкемії ( $M_3$ ) стає можливим досягти повної ремісії завдяки застосуванню трансретинової кислоти, що сприяє диференціюванню промієлоцитів. Цей вид мієлолейкозу трапляється приблизно в 10 % випадків ГМЛ. Результативність лікування залежить від використання оптимального поєднання цього препарату із хіміотерапією. Пересадка кісткового мозку показана пацієнтам з несприятливим прогнозом і в разі виникнення рецидиву.

**Прогноз.** При більшості варіантів ГМЛ повної ремісії вдається досягти в 60—70 % хворих. При різних післяіндукційних схемах середня тривалість ремісії становить 12—15 міс.; у 25—35 % хворих рецидиви відсутні протягом 24 міс., у частини з них досягається стійка ремісія (виліковуються).

### Хронічний лейкоз

На відміну від гострого при хронічному лейкозі клітини крові встигають перетворитися на доросліші форми, але переважна більшість клітин крові, що вийшли з кісткового мозку, не здатна виконувати свою пряму функцію. І хоча результати лабораторних аналізів показують досить велику кількість лейкоцитів, захистити організм від інфекції вони не спроможні. Поступово кількість гранулоцитарних клітин стає настільки великою, що заважає нормальному кровотоку.

Хронічний лейкоз може перебігати без початкової фази. У 50 % хворих на хронічний лейкоз скарг на погіршення самопочуття немає. Тільки за результатами аналізу крові, виконаного з приводу іншого захворювання, випадково виявляється ця хвороба.

Перша стадія захворювання називається моноклональною і характеризується наявністю одного клона пухлинних клітин. У цій стадії хронічний лейкоз може перебігати роками, відносно доброякісно.

Наступна стадія (поліклональна, або стадія бластного кризу) зумовлена появою вторинних пухлинних клонів, характеризується блискавичним перебігом з появою бластів. Більшість (80 %) хворих на хронічний лейкоз гинуть на стадії бластного кризу.

Унаслідок ураження пухлинними клітинами у хворих на хронічний лейкоз розвиваються сплено- і гепатомегалія (збільшення селезінки і печінки), загальна хронічна анемія, генералізоване ураження лімфатичних вузлів.

**Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ, хронічний мієлоїдний або мієлоцитний лейкоз)** є найчастішим різновидом мієлопроліферативного захворювання. Відбувається підвищене утворення малодиференційованих гранулоцитів — попередників мієлопоезу, які і є субстратом пухлини. Надмірне збільшення кількості цих клітин пригнічує розвиток клітин — попередників еритроцитів, тромбоцитів і лімфоцитів. Таким чином, кістковий мозок буквально забитий незрілими мієлобластами. Як наслідок, кількість білих клітин крові може бути значно збільшена за рахунок незрілих попередників, не здатних виконувати характерні для нормальних лейкоцитів функції імунного захисту організму. Частіше хворіють дорослі, але близько 2 % — діти. Хвороба спричиняється появою Ph-хромосоми (філадельфійської хромосоми) в клітинах кісткового мозку, що призводить до утворення надмірної кількості лейкоцитів, розвивається зазвичай повільно, але іноді можливий перехід у «стадію прискорення» (бластний криз), коли хвороба досить швидко прогресує. Розрізняють такі стадії ХМЛ:

- *доклінічну, або початкову*, — яка рідко діагностується або виявляється випадково під час дослідження крові, оскільки симптоматика в цей період майже відсутня. У крові постійне і немотивоване збільшення кількості лейкоцитів, базofilів і еозинофілів різної зрілості. Збільшується селезінка, що спричинює дискомфорт у лівому підбер'ї, відчуття важкості, що виникає після споживання їжі;



• *перехідну, або розгорнуту стадію*, що характеризується появою таких клінічних ознак захворювання: швидка стомлюваність, пітливість, підвишена температура тіла і зменшення маси тіла, тяжкість і біль у лівому підребер'ї, особливо після ходьби. Постійною ознакою в цій стадії є значне збільшення селезінки до 5 кг, а в нормі її маса становить усього 150—200 г (нормальна функція цього органу — руйнування старих або незрілих клітин крові, а при надмірній кількості їх вона не спроможна це зробити і, як наслідок, величина її збільшується). У багатьох хворих розвиваються інфаркти селезінки, печінки та інших органів, оскільки підвищена в'язкість периферичної крові призводить до зменшення швидкості кровотоку. Це створює умови для формування дрібних тромбів у капілярах органів, яке проявляється гострим боєм різної локалізації, що посилюється під час глибокого вдиху (при інфаркті селезінки). Печінка також збільшена, але функціональні порушення виражені незначно, з'являються ознаки гепатиту (розлади травлення, жовтяниця, збільшення печінки, підвищення рівня прямого білірубіну в крові). Характерним проявом є анемія.

**Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)** — онкологічне захворювання лімфатичної тканини, під час якого пухлинні лімфоцити накопичуються в периферичній крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, печінці і селезінці. Типовою особливістю цього виду лейкозу є переважання лімфоцитів у периферичній крові, кількість яких може досягати 98 % (у нормі — 40 %).

**Клінічна картина.** На відміну від гострого лейкозу перебіг ХЛЛ досить повільний, внаслідок чого кровотворення порушується лише на пізній стадії захворювання. Найчастіше розвивається в осіб віком понад 50 років, перебіг тривалий. Приблизно у 25 % випадків захворювання виявляють випадково під час проведення аналізу крові з іншого приводу (диспансеризація, обстеження з приводу негематологічного захворювання).

Першим симптомом ХЛЛ є збільшення лімфатичних вузлів. Крім цього, значно збільшується селезінка (до кількох кілограмів). Можливе виникнення відчуття тяжкості в животі. Часто хворі скаржаться на значну загальну слабкість, зменшення маси тіла (внаслідок пухлинної інтоксикації). У них підвищується частота розвитку інфекційних захворювань. Порушення кістковомозкового кровотворення, спричинене ростом пухлини в кістковому мозку, призводить до анемії (зменшення кількості еритроцитів у крові) і тромбоцитопенії (зменшення кількості тромбоцитів). Симптоми розвиваються поступово, протягом тривалого часу.

Розрізняють кілька підходів до діагностики ХЛЛ. Усі вони враховують той факт, що тривалість життя хворих на ХЛЛ залежить від стадії поширеності пухлини (кількості уражених груп лімфатичних вузлів) і порушення кровотворення в кістковому мозку. Визначення стадії ХЛЛ дає змогу прийняти рішення про метод лікування.

**Класифікація ХЛЛ за стадіями згідно з Міжнародною робочою групою з ХЛЛ**

Стадія А — лімфоцитоз при ураженні не більше ніж двох груп лімфатичних вузлів (чи за відсутності ураження їх); тромбоцитопенія і анемія відсутні.

Стадія В — уражені 3 групи лімфатичних вузлів і більше; тромбоцитопенія і анемія відсутні.

Стадія С — наявність тромбоцитопенії або анемії незалежно від кількості уражених груп лімфатичних вузлів.

Залежно від наявності тих чи інших симптомів до позначення стадії ХЛЛ можуть бути додані римські цифри:

- I — за наявності лімфаденопатії;
- II — у разі збільшення селезінки (спленомегалія);
- III — за наявності анемії;
- IV — за наявності тромбоцитопенії.

**Діагностика.** Основні методи діагностики хронічного лейкозу:

- розгорнутий аналіз крові;
- біопсія кісткового мозку з наступним цитогенетичним дослідженням (оцінюється клітинний склад, стадія фіброзу, проводиться цитохімічне дослідження);
- цитогенетичне дослідження клітин периферичної крові і кісткового мозку, при нагоді — за допомогою специфічних проб;
- визначення вмісту ЛФ, кількості нейтрофілів периферичної крові (кількість зменшена);
- УЗД органів черевної порожнини (печінки, селезінки, нирок), при ураженнях шкіри — біопсія з наступним імуногістохімічним дослідженням. Це дає змогу визначити поширеність і величину пухлини.

**Лікування.** Методом вибору лікування є хіміотерапія, яка нормалізує кількість клітин. На відміну від трансплантації кісткового мозку хіміотерапія не забезпечує повного вилікування, хоча може забезпечити тривалі періоди ремісії.

**Лікування ХМЛ** починають з моменту встановлення діагнозу і зазвичай проводять амбулаторно. У хронічній фазі хвороби лікування спрямоване на зменшення кількості лейкоцитів і ураження периферичних органів. Препаратами вибору зазвичай є гідроксисечовина (10—20 мг/кг на добу) або бусульфан/міелосан (4 мг на добу). За неефективності бусульфану можлива його комбінація з гідроксисечовиною або цитарабіном, проте ефект від цього зазвичай невеликий. У разі значного збільшення селезінки можна провести її опромінення.

Одним із новітніх препаратів у лікуванні ХМЛ є  $\alpha$ -інтерферон. Призначення його в дозі 5 900 000 ОД тричі на тиждень підшкірно або внутрішньом'язово сприяє повній гематологічній ремісії у 70—80 % хворих, а цитогенетичній ремісії — у третини хворих. У разі переходу процесу в термінальну стадію використовують комбінації цитостатичних препаратів, що їх зазвичай застосовують для лікування гострого лейкозу: вінкристин і цитозар, преднізолон і доксорубіцин. На самому початку термінальної стадії іноді ефективним є мієлобромол.

На тлі хіміотерапії середня тривалість життя хворих на ХМЛ становить 5—7 років. Смерть зазвичай настає в період бластного кризу від інфекційних ускладнень і геморагічного синдрому. На прогноз суттєво впливають наявність Ph-хромосоми і чутливість захворювання до терапії.

На сьогодні перспективною є терапія глівеком (імаїнібом).

Трансплантацію кісткового мозку проводять хворим віком до 50 років у I стадії захворювання, що в 70 % випадків сприяє одужанню.

**Лікування ХЛЛ.** Хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин) використовували як препарат вибору понад 40 років. У разі його застосування зменшувалася кількість лейкоцитів, а використання при перших ознаках прогресування захворювання у низки хворих на кілька років стримувало цей процес. Але у переважній більшості хворих, які отримували хлорамбуцил, вдалося досягти лише часткових ремісій.

Наприкінці 80-х — на початку 90-х років минулого сторіччя з'явилися перші повідомлення про використання моноклональних антитіл у лікуванні ХЛЛ. Сьогодні у клінічній практиці застосовують два препарати: Mabthera і Campath-1H. Флюдарабін, пентостатин і кладрибін — три ефективних препарати, що з'явилися на початку 90-х років. Застосування нових ліків посприяло значному збільшенню кількості і тривалості повних ремісій.

Флюдарабін дотепер вважається найефективнішим препаратом у терапії ХЛЛ. Високоєфективними виявилися комбінації флюдарабіну з мітоксантроном і циклофосфаном. Також добрі наслідки продемонструвала комбінація антитіл з флюдарабіном і циклофосфаном.

Трансплантація кісткового мозку у зв'язку з літнім віком більшості пацієнтів і частою відсутністю потрібного донора при ХЛЛ не набула поширення. Серед нових напрямів терапевтичного пошуку передусім слід згадати радіоімунотерапію — препарат Zevalin. На стадії лабораторного вивчення перебуває створення вакцин для лікування гемобластозів.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 1. Які основні причини виникнення лімфоми Годжкіна.

- А. Вірус Епштейна—Барр, інші причини поки що не встановлено.
- В. Куріння, зловживання алкоголем, спадковість.
- С. Радіоактивне опромінення, хімічні канцерогени, виробничі шкідливості.
- Д. Куріння, зловживання каваю, виробничі шкідливості, спадковість.
- Е. Вірус Епштейна—Барр, радіоактивне опромінення, хімічні канцерогени.

### 2. Який основний метод діагностики лімфоми Годжкіна?

- А. В усіх випадках обов'язково проводять гістологічне дослідження.
- В. КТ, МРТ, ПЕТ, морфологічне (цитологічне) підтвердження.
- С. Огляд, пальпація, ПЕТ, морфологічне (цитологічне) підтвердження.
- Д. Визначення онкомаркерів, ПЕТ, морфологічне (імуногістохімічне) підтвердження.
- Е. Визначення онкомаркерів, КТ, МРТ, морфологічне підтвердження.

### 3. Хворий, 34 років, скаржиться на пітливість і субфебрилітет вночі, зліва збільшений, безболісний надключичний лімфатичний вузол розміром 2×3 см. Батько багато років хворів на туберкульоз. Який попередній діагноз, план обстеження?

А. Лімфома Годжкіна ІВ стадії. Біопсія лімфатичного вузла, гістологічне дослідження.

В. Туберкульоз. Реакція Манту, пункційна біопсія, дослідження на мікобактерії туберкульозу.

С. Лімфома Годжкіна ІІВ стадії. Пункція лімфатичного вузла, цитологічне дослідження.

Д. Туберкульоз. Реакція Манту, пробне 3-місячне лікування.

Е. Лімфома Годжкіна ІА стадії. Дослідження онкомаркерів.

### 4. Хворий, 34 років, скаржиться на пітливість і субфебрилітет вночі, з обох боків збільшені надключичні лімфатичні вузли до 2×3 см, безболісні. Батько багато років хворів на туберкульоз. Який попередній діагноз, тактика обстеження і лікування?

А. Лімфома Годжкіна ІА стадії. Біопсія лімфатичного вузла, гістологічне дослідження.

В. Саркоїдоз. Протизапальна терапія, пункційна біопсія, КТ органів грудної клітки.

С. Лімфома Годжкіна ІІВ стадії. Пункція лімфатичного вузла, цитологічне дослідження.

Д. Туберкульоз. Реакція Манту, пробне 3-місячне лікування.

Е. Лімфома. Дослідження онкомаркерів, ПЕТ, початок хіміотерапії.

5. **Діагноз лімфогранулематозу вважають дійсно доведеним у разі обов'язкового виконання:**

- А. Біопсії ураженого ліфатичного вузла (органа) з наступним гістологічним дослідженням і виявленням клітин Березовського—Штернберга—Рід.
- В. КТ і МРТ головного мозку, органів грудної клітки і черевної порожнини.
- С. Дослідження кісткового мозку на наявність клітин Пирогова—Лангханса і онкомаркерів  $\alpha$ -фетопротейну, РЕА, р53.
- Д. Сканування скелета і ПЕТ-сканування.
- Е. Розгорнутого аналізу крові з вивченням лейкоцитарної формули.

6. **Яка найчастіша первинна локалізація лімфоми Годжкіна?**

- А. Шийні та надключичні лімфатичні вузли.
- В. Пахвинні лімфатичні вузли та лімфатичні вузли малого таза.
- С. Заочеревинні, шийні і надключичні лімфатичні вузли.
- Д. Заочеревинні, пахвинні, пахові та лімфатичні вузли малого таза.
- Е. Лімфатичні вузли пахвинні та малого таза, шийні, надключичні та лімфатичні вузли малого таза.

7. **Для симптомів інтоксикації при лімфогранулематозі та лімфосаркомі характерними є:**

- А. Нічний профузний піт, зменшення маси тіла більше ніж на 10 %, нез'ясоване підвищення температури тіла до 38 °С.
- В. Нез'ясований свербіж, зменшення маси тіла більше ніж на 10 %, нез'ясоване підвищення температури тіла до 38 °С.
- С. Профузний нічний піт, наявність висипань на шкірі, нез'ясоване підвищення температури тіла до 38 °С.
- Д. Біль у суглобах, зменшення маси тіла більше ніж на 10 %, нез'ясоване підвищення температури тіла до 38 °С.

**Відповіді:** всі відповіді — А.

Е. Нічний піт, зменшення маси тіла більше ніж на 10 %, набряки нижніх кінцівок.

8. **Для гострих лейкозів характерними є:**

- А. Симптоми інтоксикації, переважання в крові бластних форм, анемія.
- В. Гострий початок, симптоми інтоксикації, анемія, наявність у крові плазмобластів.
- С. Гострий початок, підвищення температури тіла до 38 °С, симптоми інтоксикації, лімфоцитопенія.
- Д. Гострий початок, нейтрофілопенія, підвищення температури до 38 °С.
- Е. Симптоми інтоксикації, збільшення в крові ретикулоцитів, анемія.

9. **Для множинної мієломи характерними є:**

- А. Ураження кісток, гіперкальціємія, наявність у сечі специфічного імуноглобуліну (білка Бенс-Джонса), наявність у крові плазмобластів і плазмоцитів.
- В. Наявність моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові і/або в сечі, анемія, ниркова недостатність.
- С. Вогнища лізису в кістках або остеопороз, гіперкальціємія, підвищення рівня СА 125.
- Д. Наявність у сечі специфічного імуноглобуліну (білка Бенс-Джонса), наявність у крові мієлоцитів.
- Е. Підвищення рівня СА 125, наявність у сечі специфічного імуноглобуліну (білка Бенс-Джонса).

10. **Екстранодальна негоджкінська лімфома найчастіше розвивається у:**

- А. Травному тракту, кільці Пирогова — Вальдейера.
- В. Головному мозку, легенях, плеврі.
- С. Травному тракту, головному мозку.
- Д. Легенях, плеврі, грудній залозі.
- Е. Селезінці, підшкірній жировій клітковині, легенях.

**ПУХЛИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Показник захворюваності на первинні доброякісні і злоякісні пухлини головного мозку в індустріально розвинених країнах світу становить 12,8—14 випадків на 100 тис. населення. Як свідчать результати епідеміологічних досліджень, цей показник постійно зростає. Так, наприклад, у США в 1990 р. показник захворюваності на первинні пухлини головного мозку на 100 тис. населення становив 8,2 випадку, а у 2008 р. — 14,8 (у 1990 р. було виявлено 20 500 нових випадків первинних пухлин головного мозку, у 2008 р. — 51 400). Значно вищим є показник захворюваності на метастатичні (вторинні) пухлини головного мозку. Нині показник захворюваності на метастатичні ракові пухлини перевищує показник захворюваності на первинні пухлини головного мозку в 3—4 рази. На тенденцію щодо підвищення показника захворюваності на пухлини ЦНС в Україні вказують Ю.А. Зозуля і співавтори (1998), В.Д. Розуменко (2002). За даними Національного канцер-реєстру України (2010), показник захворюваності на злоякісні пухлини головного мозку у 2008 р. становив 5,2 випадку на 100 тис. населення (серед осіб жіночої статі — 4,6, серед осіб чоловічої статі — 5,8). У 2009 р. на диспансерному обліку перебували 8960 хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку. Протягом 2010 р. в нейрохірургічних відділеннях медичних закладів України було проведено 4400 операцій із приводу первинних, метастатичних вторинних і рецидивних пухлин головного мозку. Показник захворюваності на пухлини головного мозку має статистичні розходження залежно від віку, статі, географічних особливостей місця проживання, соціального класу, рівня життя досліджуваної групи населення і низки інших зовнішніх факторів. Значне підвищення статистичних показників захворюваності на пухлини головного мозку протягом останніх 10—20 років деякою мірою пов'язане з розробленням, упровадженням у клінічну практику і загальнодоступністю таких сучасних нейровізуальних методів ранньої діагностики пухлинного процесу, як КТ, МРТ, ПЕТ, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ). Визначено, що частота виникнення пухлин головного мозку (переважно злоякісних) підвищена в осіб літнього і старечого віку, причому в осіб віком понад 60 років з кожними наступними 10 роками життя на кілька порядків підвищується імовірність виникнення пухлини, що зумовлено загальнобіологічними факторами розвитку і старінням людського організму. У високорозвинених країнах з більшою середньою тривалістю життя (що становить 75—85 років) реєструють вищі показники захворюваності на пухлини головного мозку. Значне збільшення кількості хворих із метастатичними пухлинами головного мозку зумовлено як загальним підвищенням захворюваності на злоякісні пухлини різних системних локалізацій, так і подовженням тривалості життя цієї категорії хворих внаслідок клінічного застосування передових медичних технологій і досконаліших методів лікування, що в цілому збільшує резерв часу

для можливого подальшого прогресування захворювання із метастазуванням пухлинного процесу з основного вогнища в інші органи, зокрема головний мозок. На зростання захворюваності на пухлини головного мозку впливає погіршення екологічної ситуації на планеті. В індустріально розвинених країнах злоякісні пухлини виявляють частіше, ніж у країнах з екологічно чистішим природним навколишнім середовищем.

Серед причин виникнення пухлин ЦНС розглядають вплив ультрафіолетового і радіоактивного випромінювання, хімічних канцерогенів. Доведено взаємозв'язок застосування мобільних телефонів і утворення пухлин головного мозку. На виникнення пухлин мозку впливає використання в побуті різних електроприладів (електрошпиді для завивки, електрогрілка, вібромасажер, електроковдра, водяна постіль із підігрівом, звукові акустичні системи, комп'ютери, телевізори, зволожувачі повітря, мікрохвильові й електричні печі тощо). До чинників розвитку пухлин головного мозку належать генетична схильність організму, вплив онкогенних вірусів. Науковий інтерес становить проблема взаємозв'язку канцерогенезу із запаленням. Заслужує на увагу еволюційна теорія походження пухлин. На сучасному етапі розвитку нейроонкології не існує регламентованих заходів профілактики захворюваності на пухлини головного мозку. За всіма прогнозами реальні перспективи щодо зниження захворюваності на пухлини мозку в найближчому майбутньому не передбачаються.

**Класифікація.** У нейроонкології використовують класифікацію пухлин ЦНС, прийняту в 2007 р. і затверджену ВООЗ (WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System).

Відповідно до цієї класифікації, усі пухлини ЦНС поділяють на 7 груп.

1. Пухлини нейроепітеліальної тканини.
2. Пухлини черепних і параспінальних нервів.
3. Пухлини оболонок мозку.
4. Лімфоми й гемопоетичні новоутворення.
5. Гермінативно-клітинні пухлини.
6. Пухлини селярної ділянки.
7. Метастатичні пухлини.

У кожній групі виділено відповідні гістологічні варіанти пухлин із зазначенням ступеня їх злоякісності. Виділяють пухлини I, II, III і IV ступеня злоякісності (WHO grade I, II, III, IV). Пухлини I ступеня злоякісності належать до біологічно найменш агресивних, а IV ступеня — до найагресивніших пухлин. Загалом в основу класифікації покладено гістобіологічний принцип поділу пухлини, що враховує також топографоанатомічні особливості й локалізацію пухлин.

Розрізняють первинні і вторинні (метастатичні) пухлини головного мозку. Приблизно 60 % первинних пухлин — злоякісні, 40 % — доброякісні. Поділ пухлин головного мозку на доброякісні і злоякісні носить умовний характер і ґрунтується на клініко-морфологічних зіставленнях. Співвідношення показників захворюваності на первинні пухлини головного мозку в осіб чоловічої і жіночої статі становить 1,1:1,0.

Серед первинних пухлин головного мозку найчастішими є менінгіоми (22—23 %), гліобластоми (24—25 %) й анапластичні астроцити (20 %). Гліоми головного мозку становлять приблизно 50—55 % усіх первинних церебральних пухлин. Близько 6—7 % первинних пухлин — це невриноми (шванноми) черепних нервів.

На пухлини гіпофіза припадає 6 %. Первинні злоякісні пухлини головного мозку становлять близько 1,4 % усіх виявлених злоякісних пухлин різних органів і систем людини. Джерелом метастатичних пухлин головного мозку в чоловіків у 80 % випадків є рак легень, товстої кишки й нирок, а в жінок — рак грудної залози, легень, товстої кишки і меланома.

Щодо мозкової речовини пухлини головного мозку поділяють на позамозкові (екстрацеребральні) і внутрішньомозкові (інтрацеребральні), а щодо намету мозочка (*tentorium cerebelli*) — на супратенторіальні й субтенторіальні.

Система TNM-класифікації пухлин людини Міжнародного протиракового союзу на пухлини ЦНС не поширюється.

**Клінічна картина** пухлин головного мозку вирізняється різноманіттям проявів і залежить від локалізації, залучення до пухлинного процесу прилеглих анатомічних утворень (мозкові структури, черепні нерви, мозкові артерії, венозні колектори), розмірів пухлини, гістобіологічних властивостей, особливостей кровопостачання, ступеня вираженості перифокального набряку і дислокаційного синдрому.

Виділяють загальномоозкові, вогнищеві і віддалені симптоми.

**Загальномоозкові симптоми** при пухлинах головного мозку пов'язані переважно з підвищенням внутрішньочерепного тиску (гіпертензійним синдромом), що зумовлено сукупністю чинників:

- мас-ефектом пухлини, що росте;
- супутнім набряком-набуханням мозку;
- порушенням ліквороциркуляції;
- розладами церебральної гемодинаміки.

Гіпертензійний синдром клінічно проявляється головним болем, блюванням, застійними дисками зорових нервів, а також додатковими ознаками: психічними порушеннями, епілептичними нападами, запамороченням.

**Головний біль** — найчастіший і найранніший симптом при пухлинах головного мозку. Зазвичай виникає раптово серед ночі або в ранкові години. Часто супроводжується нудотою і блюванням. Наростає під час кашлю, внаслідок нервового напруження, фізичних навантажень, змін положення голови.

**Блювання** здебільшого виникає на висоті головного болю і не пов'язане зі споживанням їжі. Безпосередньо після блювання інтенсивність головного болю знижується.

**Застійні диски зорових нервів** розвиваються в пізнішу стадію пухлинного процесу. До суб'єктивних клінічних ознак застійних дисків зорових нервів належать відчуття туману, мерехтіння «мушок» перед очима. Прогресування процесу супроводжується зниженням гостроти зору, обмеженням полів зору у вигляді скотоми, геміанопсією.

**Психічні порушення** характеризуються станом оглушення, байдужості, безініціативності, ослабленням пам'яті, уваги, мислення, зниженням критичного ставлення до себе і своєї хвороби.

**Епілептичні напади** спостерігають у 15—95 % випадків залежно від розташування і характеру росту пухлини. Епілептичні напади частіше виникають при пухлинах півкуль великого мозку, значно рідше — при пухлинах мозочка.

**Запаморочення** має нападopodobний характер, виникає відчуття обертання тіла і навколишніх предметів у просторі, що супроводжується страхом, втратою рівноваги, нудотою, блюванням, шумом у вухах, вегетативними проявами.

**Вогнищеві симптоми** зумовлені безпосереднім локальним впливом пухлини на функціонально відповідальні ділянки мозку (зона росту пухлини).

**Пухлини лобових часток.** Клінічна картина захворювання проявляється порушеннями психіки (так звана лобова психіка): безініціативність, пасивність, байдужість, апатія, аспонтанність, ослаблення уваги, депресія, збудження, агресивність, пустотливість, примітивні жарти, немотивовані вчинки, зниження самокритики, пам'яті й інтелекту, дезорієнтування у місці й часі, неохайність. Спостерігають порушення статички й ходи (астазія-абазія). При ураженні центру Брока розвивається моторна афазія. Ураження базальних відділів лобових часток призводить до гіпосмії, аносмії.

**Пухлини центральних звивин.** Пухлинам цієї локалізації властиві напади джексонівської епілепсії моторного, сенсорного й сенсомоторного характеру. Розвиваються моно- і геміпарези, які переходять у плегію. Відбувається порушення поверхневої і меншою мірою больової та температурної чутливості.

**Пухлини тім'яних часток.** При ураженні верхньої тім'яної частки спостерігають порушення м'язово-суглобового, кінестетичного, просторового відчуття переважно в протилежній від боку ураження руці. Рухи в руці стають незграбними, невпевненими, атактичними. При пухлинах нижньої тім'яної частки настає спастичний парез із розладом поверхневих видів чутливості. При ураженні надкрайової звивини розвивається астереогноз (втрата здатності визначати форму предмета на дотик). Ураження кутової звивини домінантної півкулі призводить до алексії, аграфії, акалькулії, просторової агнозії, аутоотопагнозії, анозогнозії.

**Пухлини скроневих часток** проявляються епілептичними нападами з характерними слуховими, нюховими, смаковими, зоровими галюцинаціями. У разі локалізації пухлини у верхній скроневій звивині домінантної півкулі (центр Верніке) розвивається сенсорна афазія, а при розташуванні на стику скроневої і потиличної часток — амнестична афазія. Ураження глибинних відділів скроневої частки спричинює гомонімну квадрантну або повну геміанопсію.

**Пухлини потиличних часток** клінічно проявляються зоровими галюцинаціями — фотопсіями. Поступово розвивається гомонімна геміанопсія: квадрантна, повна. У разі локалізації пухлини у верхньобічних відділах потиличної частки при повному збереженні зору виникає оптична агнозія (хворий не впізнає знайомі предмети), а при ураженні полюса порушується центральний (макулярний) зір.

**Пухлини задньої черепної ямки.** Рано розвиваються ознаки внутрішньочерепної гіпертензії (головний біль, блювання, застійні диски зорових нервів), що зумовлено порушенням ліквороциркуляції з формуванням гідроцефалії. При пухлинах IV шлуночка головний біль набуває нападоподібного характеру в разі зміни положення голови й тіла в просторі, супроводжується блюванням і сильним запамороченням (синдром Брунса). При ураженні півкуль мозочка спостерігають атаксію кінцівок, дисметрію, інтенційний тремор, а при ураженні черв'яка мозочка — хитку ходу, атаксію тулуба. Частим симптомом є горизонтальний і вертикальний ністагм.

**Пухлини гіпофіза.** Пухлинне ураження гіпофіза характеризується гормональними порушеннями, хіазмальним синдромом з первинною атрофією зорових нервів і деструкцією кісткових структур турецького сідла.

**Віддалені симптоми** зумовлені супутнім набряком мозку, порушенням мозкового кровообігу, що спричинює стиснення, зміщення і вклинення структур мозку. Вклинення структур мозку супроводжується посиленням головного болю,



блюванням, порушенням свідомості, підвищенням артеріального тиску з подальшим його зниженням, брадикардією, аритмією, окоруховими порушеннями, тонічними судомами, порушенням дихання, що потребує проведення термінових лікувальних заходів. Відсутність ефекту лікування призводить до летального наслідку. Наявність дислокаційного синдрому — абсолютне протипоказання до проведення люмбальної (спінальної) діагностичної пункції.

У нейроонкології для оцінювання тяжкості стану і якості життя хворих із пухлинами головного мозку застосовують шкалу Карновського.

**Діагностика.** Спеціальні інструментальні методи діагностики:

- ехоенцефалографія (ЕхоЕГ);
- електроенцефалографія (ЕЕГ);
- краніографія (КГ);
- комп'ютерна томографія (КТ);
- магнітно-резонансна томографія (МРТ);
- позитронно-емісійна томографія (ПЕТ);
- одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ);
- ангіографія.

*ЕхоЕГ* проводять амбулаторно на етапі первинного неврологічного обстеження хворого. При пухлинах півкуль великого мозку ЕхоЕГ дає змогу виявити зміщення серединних структур головного мозку (визначають асиметрію Ехо-сигналу), що засвідчує наявність об'ємного процесу.

За допомогою *ЕЕГ* при пухлинах півкуль великого мозку відповідно до локалізації процесу виявляють вогнища патологічної біоелектричної активності.

*КГ* дає змогу виявити рентгенологічні симптоми, зумовлені підвищенням внутрішньочерепного тиску: поглиблення «пальцевих» вдавлень, стоншення кісток черепа, розходження швів черепа (у дітей молодшої вікової групи), пороз спинки турецького сідла, пороз крил клиноподібної кістки, посилення судинного малюнка, розширення диллоїчних каналів, поглиблення ямок пахіонових грануляцій. До вогнищевих краніографічних симптомів належать звапніння, остеосклероз, гіперостоз, локальне стоншення кістки, остеопороз, остеолізис, атрофія і деструкція кістки, локальне посилення судинного малюнка.

*КТ* проводять із внутрішньовенним введенням контрастних препаратів. За допомогою КТ діагностують пухлинне ураження головного мозку з безпосередньою візуалізацією пухлинного вогнища, визначають межі росту пухлини, уточнюють локалізацію й розміри пухлини, виявляють ділянки звапніння у пухлинній тканині, пухлинні кісти, зони некрозу, верифікують факт крововиливу в паренхіму пухлини або прилеглі структури мозку, отримують уявлення про гістологічне походження пухлини, ступінь вираженості набряку мозку.

*МРТ* проводять з введенням парамагнітних контрастних препаратів. МРТ — високоінформативний метод дослідження, що дає змогу встановити локалізацію і поширення пухлини, визначити топографоанатомічні особливості її росту, характер і ступінь залучення до пухлинного процесу прилеглих мозкових структур. МРТ перевершує КТ у діагностиці пухлин, які не накопичують контрастну речовину (наприклад гліоми низького ступеня злоякісності). Можливості МРТ обмежені в діагностиці кальцифікатів (вогнищ звапніння), кістково-деструктивних змін. Окрім стандартної МРТ у нейроонкології застосовують *функціональну МРТ* (передопераційне картування мовно-рухових зон мозку), *МРТ-трактографію* (ві-

зуалізація провідних волокон білої мозкової речовини), *МРТ-ангіографію* (дослідження магістральних артеріальних судин мозку і венозних колекторів, визначення ступеня васкуляризації пухлини), *МРТ-спектроскопію* (регіонарне дослідження метаболізму), *дифузійну МРТ* (інформація про інтеграцію структур білої речовини і зв'язки між ними), *МРТ-перфузію* (метод, що дає змогу оцінити проходження крові через тканини мозку), *МРТ-термографію* (реєстрація температурного градієнта під час проведення термодеструкції пухлини).

*ПЕТ* дає можливість неінвазивно досліджувати локальні біологічні властивості пухлини й речовини мозку, проводити картування функціонально значущих зон, вчасно (у ранній стадії) виявляти рецидив або продовження росту пухлини, диференціювати пухлину за ступенем злоякісності.

*ОФЕКТ* проводять із введенням туморотропних радіофармпрепаратів ( $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат,  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО,  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ). Метод дає змогу виявити й уточнити локалізацію пухлини, отримати уявлення про стадію її злоякісності й васкуляризації, диференціювати зону активного росту пухлини й зону некрозу, діагностувати мультифокальне пухлинне ураження мозку, здійснювати динамічне спостереження в післяопераційний період. ОФЕКТ — високоінформативний метод діагностики при метастатичних злоякісних пухлинах головного мозку (як при одиничному, так і при мультифокальному ураженні). Припущення про вторинне (метастатичне) пухлинне ураження головного мозку обґрунтовує необхідність проведення радіоізотопного дослідження усього організму хворого для виявлення первинної пухлини.

*Ангіографію* виконують для візуалізації судин головного мозку, уточнення топографоанатомічних взаємовідношень із пухлиною, визначення ступеня васкуляризації та виявлення джерел кровопостачання пухлини. Залежно від досліджуваного басейну кровопостачання мозку й пухлини проводять тотальну, каротидну, вертебральну, селективну ангіографію.

Результати проведених спеціальних методів дослідження дають змогу із високим ступенем імовірності встановити діагноз пухлинного процесу головного мозку й отримати діагностичну інформацію про локалізацію, розміри, очікувану гістоструктуру (з подальшою мікроскопічною й імуногістохімічною верифікацією), характер росту, поширення пухлини, ступінь ураження прилеглих мозкових структур та інших анатомічних утворень, васкуляризацію, джерела кровопостачання, денситометричні характеристики, перифокальні реакції, ступені зміщення серединних структур і симптоми вклинення, вираженість гідроцефалії, рівні оклюзії лікворних шляхів, наявність або відсутність кістозного компонента, некрозоутворення, ознаки крововиливу в тканину пухлини.

*Диференціальну діагностику* проводять із менінгітом, вогнищевим енцефалітом, порушенням мозкового кровообігу, кістами й абсцесом головного мозку, паразитарним ураженням мозку, остеопорозом кісток черепа.

**Лікування.** До основних методів лікування пухлин головного мозку належать хірургічне видалення пухлини, променева терапія, хіміотерапія, імунотерапія, медикаментозна терапія (підготовча передопераційна, інтенсивна, супровідна, симптоматична).

**Хірургічне лікування.** Мета і завдання хірургічного втручання при пухлинах головного мозку: видалити пухлинну тканину оптимально припустимого об'єму у функціонально обґрунтованих межах із забезпеченням ефективної внутрішньої декомпресії, установити гістологічний діагноз, забезпечити резерв часу й опти-

мальні умови для наступного проведення комплексу планових лікувальних заходів (променева терапія, хіміотерапія, імунотерапія).

Стандартні вимоги до проведення хірургічного втручання при пухлинах головного мозку включають застосування сучасних хірургічних технологій, мінімізацію хірургічної травми, максимальне збереження прилеглих анатомічних утворень (мозкових структур, черепних нервів, артеріальних судин і венозних колекторів), безпеку операції, запобігання розвитку або збільшенню неврологічного дефіциту, забезпечення якості життя хворих.

#### *Види хірургічних втручань при пухлинах головного мозку*

**Біопсія** — хірургічна процедура, спрямована на взяття фрагмента пухлинної тканини в об'ємі, що буде достатнім для проведення гістологічного й імуногістохімічного дослідження з метою встановити діагноз. Біопсію проводять із використанням методу рамкової стереотаксії і безрамковим методом із застосуванням системи нейрорхірургічної навігації. Взяття біоптичного пухлинного матеріалу проводять у 3—6 точках на різних рівнях пухлини, у тому числі в зоні активного її росту, зоні некрозу й перифокальній зоні.

**Мікрохірургічне видалення пухлин головного мозку** проводять із використанням збільшувальної оптики і мікрохірургічного інструментарію. До передових нейрорхірургічних технологій належать хірургічні навігаційні системи, застосування яких дає змогу планувати й оптимізувати хірургічний доступ, забезпечує умови постійної моніторингової візуалізації у тривимірному параметрі проекції розташування кінцевої частини використовуваного хірургічного інструмента стосовно пухлини, яку видаляють, прилеглих мозкових структур, сприяє підвищенню радикальності і зниженню травматичності хірургічного втручання.

**Лазерна мікрохірургія.** Інтраопераційне використання високоенергетичних лазерних технологій ґрунтується на застосуванні термічних ефектів взаємодії високоенергетичного лазерного випромінювання з біологічними тканинами із забезпеченням процесів лазерного розрізання, лазерної коагуляції, лазерної абляції, лазерної вапоризації, лазерної термодеструкції. Використання лазерних технологій під час видалення пухлин головного мозку дає змогу забезпечити високий ступінь точності лазерно-мікрохірургічних маніпуляцій, суворо локальний дозований вплив, пряму безперешкодну візуалізацію зони лазерної інтервенції, радикальність видалення пухлини, надійний ретельний гемостаз, зниження травматичності операції, бактерицидний ефект.

**Метод ультразвукової аспірації пухлини (інтраопераційної)** ґрунтується на використанні кавітаційної енергії. Ультразвуковий аспіратор дає змогу проводити цілеспрямовану фрагментацію і послідовну аспірацію пухлинної тканини.

**Кріохірургію** застосовують у режимах кріоаплікації і кріодеструкції. Кріовплив зумовлює некроз пухлинної тканини.

**Ендоскопічне видалення пухлини** виконують із застосуванням нейроендоскопа, що оснащений робочими каналами, призначеними для хірургічних інструментів, оптичних пристроїв, коагуляційного електрода, лазерного світловода, системи ірігації й аспірації.

**Стереотаксичну хірургічну техніку** застосовують для проведення біопсії, видалення невеликих глибоко розташованих внутрішньомозкових пухлин, аспірації кістозного вмісту пухлини, інтерстиціальної лазерної термодеструкції, внутрішньопухлинної імплантації джерел радіоактивного випромінювання.

**Фотодинамічна терапія.** Принцип протипухлинного ефекту її полягає в здатності низки хімічних агентів (фотосенсибілізаторів) селективно накопичуватися у пухлинній тканині і під впливом низькоінтенсивного лазерного випромінювання генерувати синглетний кисень, що зумовлює вибірковий некроз пухлини.

**Інтраопераційна радіотерапія.** Опромінення внутрішньомозкових пухлин здійснюють шляхом занурення зонда з джерелом рентгенівських променів безпосередньо в центр пухлини, що дає змогу проводити прицільне високодозове короткочасне опромінення резидуальних ділянок пухлинної тканини.

**Інтерстиціальну променеу терапію (брахітерапію)** здійснюють за допомогою імплантування у пухлину радіоактивних джерел (іридій-192, йод-125, паладій-103, кобальт-60).

**Стереотаксичну радіохірургію** проводять за допомогою гамма-ножа, лінійного прискорювача, циклотрона із застосуванням тривимірного комп'ютерного планування одноразовим впливом на пухлинне вогнище високою дозою випромінювання з мінімальним променевим впливом на прилеглі мозкові структури. Застосовують при пухлинах, розміщених у важкодоступних для хірургічного видалення глибоких відділах і критичних зонах мозку з верифікованою гістологічною структурою, діаметр яких не перевищує 3 см.

**Променева терапія.** Дистанційну променеу терапію застосовують для комбінованого лікування після хірургічного видалення злоякісних пухлин головного мозку, а також при неоперабельних пухлинах серединної локалізації або пухлинах, що уражують критичні зони мозку, множинних метастатичних пухлинах, пухлинах гілофіза. Променеву терапію проводять із застосуванням рентгенотерапевтичних і гамма-терапевтичних апаратів, лінійних прискорювачів, протонних випромінювачів, систем томотерапії.

**Бор-нейтронозахоплювальна терапія пухлин головного мозку.** Концептуально цей метод ґрунтується на цілеспрямованому доставлянні лінійної енергії випромінювання високої інтенсивності безпосередньо до пухлинних клітин для їх руйнування. Механізм селективного енергетичного деструктивного впливу на клітини пухлини забезпечується за рахунок попереднього насичення їх ізотопом бору-10 з подальшим нейтронним опроміненням пухлинної тканини. Завдяки такій реакції взаємодії, а саме захоплення бором-10 нейтронів, утворюється ядро He-4 ( $\alpha$ -частинка) і ядро віддачі Li-7 з високою іонізуючою здатністю, які руйнують пухлинні клітини. Унаслідок того що обидві частинки мають малий «пробіг» (що в сумі не перевищує 14 мкм), руйнування клітин відбувається лише в межах пухлинної тканини, насиченої ізотопом бору-10, без ушкоджувального впливу на клітини прилеглих тканин мозку.

**Хіміотерапія.** Методами хіміотерапії при злоякісних пухлинах головного мозку є системна, регіонарна, інтерстиціальна (локальна), інтравентрикулярна, інтрацельна хіміотерапія. Проводять її у режимі як монотерапії, так і поліхіміотерапії. Хіміотерапію здійснюють з обов'язковим визначенням індивідуальної чутливості пухлини до хіміопрепаратів.

**Імунотерапія.** Методи імунотерапії, які застосовують при пухлинах головного мозку: специфічна імунотерапія антигенами, отриманими з вилученої пухлини та інактивованими *in vitro*; неспецифічна імунотерапія, спрямована на корекцію імунного статусу (використання імуномодуляторів); клітинна імунотерапія, що ґрунтується на введенні активованих *in vitro* лімфоцитів за допомогою інтерлей-

кінів або бактеріальних антигенів; цитокінова терапія із використанням рекомбінантних лімфоцитокінів, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлини або гамма-інтерферону, а також імунотерапія цитокінами на основі моноклональних антитіл і кон'югатів моноклональних антитіл.

**Медикаментозна терапія.** Основним препаратом, який забезпечує протинабряковий лікувальний ефект при пухлинах головного мозку, що особливо важливо на етапі передопераційної підготовки, вважають дексаметазон, який залежно від характеру перифокальних реакцій, ступеня вираженості набряку мозку і клінічних проявів внутрішньочерепного тиску призначають у дозі від 8 до 48 мг на добу. Водночас уводять салуретики, переважно лазикс, а також для отримання форсованого ефекту — осмотичні діуретики: манітол, сечовину. Ефекту дегідратаційної терапії досягають у разі проведення одночасної корекції білка крові з урахуванням об'єму циркулюючої крові. На етапі передопераційної підготовки і в гострий післяопераційний період обов'язково проводять санацію верхніх дихальних шляхів, профілактику аспіраційної пневмонії, пролежнів, нозокоміальної інфекції, венозного тромбозу.

За наявності у хворого клінічних проявів гіпертензійного синдрому, епілептичних нападів або симптомів вогнищового ураження головного мозку із прогресивним перебігом захворювання, які визначають за результатами клініко-неврологічного обстеження, насамперед показано проведення КТ чи МРТ з введенням контрастних препаратів. Припущення про метастатичну пухлину обґрунтовує доцільність проведення ОФЕКТ і необхідність радіоізотопного дослідження всього організму для виявлення первинного пухлинного вогнища. Якщо пухлина продовжує збільшуватися чи виникає її рецидив, високоінформативними методами діагностики вважають ПЕТ і ОФЕКТ.

Основний метод лікування пухлин головного мозку — хірургічний. За результатами гістологічної верифікації у разі злоякісного характеру пухлини призначають радіотерапію, за показаннями — хіміотерапію. При метастатичній раковій пухлині, доступній для хірургічного видалення, і діагностованому первинному пухлинному вогнищі системної локалізації (наприклад, рак легень, шлунка, товстої кишки, грудної залози тощо) насамперед проводять хірургічне втручання на головному мозку. При пухлинах діаметром менше ніж 3 см можливе застосування радіохірургічного методу лікування.

**Диспансеризація.** Хворі з пухлинами головного мозку підлягають диспансерному обліку і динамічному спостереженню. При злоякісних пухлинах хірургічне лікування доповнюють променевою терапією і протипухлинною хіміотерапією. КТ/МРТ при злоякісних пухлинах проводять кожні 3 міс., а при доброякісних — кожні 6—12 міс. (за медичними показаннями: виникнення або прогресування загально-мозкової і вогнищової неврологічної симптоматики). У разі продовження збільшення пухлини в кожному конкретному випадку вирішують питання про показання або протипоказання до проведення повторного хірургічного втручання (видалення пухлини, паліативна операція), променевої терапії, хіміотерапії, симптоматичного лікування.

**Прогноз.** Оптимально обґрунтоване і вчасно проведене комплексне лікування пухлин головного мозку із застосуванням ефективних засобів різноспрямованого лікувального впливу дає змогу забезпечити хворому повне виліковування у разі доброякісних позамозкових пухлин. Тривалість життя хворих із внутрішньомоз-

ковими пухлинами I—II ступеня злоякісності становить 5—20 років, III стадії злоякісності — від 1 до 8 років і більше, при гліобlastомах — від 1 до 5 років і більше, при метастазах раку в головний мозок — від 1 до 3 років. Нині найоб'єктивнішим критерієм оцінювання ефективності лікування хворих із пухлинами головного мозку разом із показником виживаності є показник якості життя, що перевищує 70 балів за шкалою Карновського у 85 % хворих.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який показник захворюваності на первинні доброякісні і злоякісні пухлини головного мозку?

- A. 12,8—14,0 на 1 млн населення.
- B. 12,8—14,0 на 100 тис. населення.
- C. 1,28—1,40 на 1 млн населення.
- D. 1,28—1,40 на 100 тис. населення.
- E. 1,28—1,40 на 10 тис. населення.

2. При ураженні яких відділів головного мозку виникає сенсорна афазія?

- A. Лобової частки.
- B. Тім'яної частки.
- C. Скровонової частки.
- D. Потиличної частки.
- E. Центральних звивин.

3. Які методи діагностики застосовують для виявлення ділянок звалнення пухлинної тканини?

- A. КГ і КТ.
- B. МРТ і ангіографію.
- C. МРТ і ПЕТ.
- D. ОФЕКТ і ангіографію.
- E. ПЕТ і ОФЕКТ.

4. Джерелом метастатичних пухлин головного мозку в чоловіків найчастіше вважають:

- A. Рак легень, товстої кишки й нирок.
- B. Меланому, рак товстої кишки.
- C. Рак передміхурової залози, рак нирок, меланому.

D. Рак легень, рак передміхурової залози.

E. Рак легень і меланому.

5. Яка черговість проведення операції у разі метастатичної пухлини головного мозку?

A. Видаляють первинне пухлинне вогнище і метастатичну пухлину головного мозку одночасно.

B. Видаляють первинне пухлинне вогнище, а далі — метастатичну пухлину головного мозку.

C. Видаляють метастатичну пухлину головного мозку, а далі — первинне пухлинне вогнище.

D. У будь-якій послідовності.

E. Хірургічне лікування протипоказане.

6. Яким способом проводять брахітерапію пухлин головного мозку?

A. За допомогою дистанційного опромінення.

B. За допомогою радіоактивних джерел випромінювання, що імплантують у пухлину.

C. За допомогою інтраопераційного опромінення.

D. З використанням фотосенсибілізаторів.

E. Усіма переліченими способами.

Відповіді: 1 — B; 2 — C; 3 — A; 4 — A; 5 — C; 6 — B.

- Адьювантная* иммунотерапия в лечении больных колоректальным раком / С.А. Шалимов, Е.А. Колесник, Ю.А. Гриневич и др. // Онкология. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 101–106.
- Алгоритми сучасної онкології* / І.Б. Щепотін, Г.В. Бондар, В.Л. Ганул та ін. — К.: Книга плюс, 2006.
- Аль Шукри С.Х., Ткачук В.Н.* Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 176 с.
- Атлас онкологических операций* / Под ред. чл.-корр. АМН СССР Б.Е. Петерсона, проф. В.И. Чиссова, проф. А.И. Пачеса. — М.: Медицина, 1987.
- Баринов В.В.* Гинекология. Клинические лекции: учеб. пособие / В.В. Баринов, В.М. Здановская, О.Ю. Игнатченко и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 352 с.
- Бондар Г.В.* Лекції з клінічної онкології. — Т.1. Пухлини травного тракту. — Донецьк: Донеччина, 2006. — 256 с.
- Бохман Я.В.* Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — М.: ТОВ Мед. Инф. Агентство, 2007. — 304 с.
- Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. — 542 с.
- Брюс Э. Чебнэр, Томас Дж. Линч, Ден Л. Лонго.* Руководство по онкологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 644 с.
- Бюлетень національного канцер-реєстру України* / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. — К.: Б. в., 2009. — Вид. № 11. — 123 с.
- Вибрані лекції з клінічної онкології: навч. посіб.* / Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, С.В. Антипова, О.Ю. Попович та ін. — Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. — 560 с.
- Воробьев А.В.* Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практи. онкология. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 200–201.
- Галайчук І.Й.* TNM-класифікація злоякісних пухлин: історія, принципи, практичне застосування // Онкологія. — 2010. — № 3. — С. 270–275.

*Галайчук І.Й. Пігментний невус і превентивна хірургія меланоми шкіри // Клінічна хірургія. — 2002. № 7. — С. 30—32.*

*Гранов Д.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. — 288 с.*

*Грищенко В.І. Гінекологія: Підручник. — Харків: Основа, 2003. — 728 с.*

*Давыдов М.И. Новые подходы в комбинированном лечении рака / М.И. Давыдов, В.А. Нормантович. — М.: Медицина, 2003. — 219 с.*

*Диагностика и лечение в гинекологии. Проблемный подход / М. Рис, С. Хоуп, М.К. Оклер, Дж. Мур, П. Кроуфорд; Пер. с англ.; Под ред. В.Н. Прилепского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 320 с.*

*Дисан Ф.Дж. Клиническая онкогинекология. Том 1. / Ф.Дж. Дисан, У.Т. Крисман; пер. с англ.; Под ред. Е.Г. Новиковой. — СПб: Рид Элсивер, 2011. — 316 с.*

*Энциклопедия клинической онкологии / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский и др.; Под общ. ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. — М.: РЛС, 2004, 2005. — 1536 с.*

*Запорожан В.Н. Акушерство і гінекологія: У двох книгах. — К.: Здоров'я, 2001.*

*Запорожан В.Н. Гінекологічна патологія. Атлас / В.Н. Запорожан, М.Р. Цегельський. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.*

*Заридзе Д.Г. Канцерогенез. — М.: Медицина, 2002. — 136 с.*

*Зозуля Ю.А. Глиомы головного мозга. — К.; Б. и., 2007. — 636 с.*

*Зозуля Ю.А., Ромоданов С.А., Розуменко В.Д. Лазерная нейрохирургия. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.*

*Клименко И.А., Романенко А.М. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии мочевого пузыря // Вопр. онкологии. — 1986. — Т. 32, № 6. — С. 76—81.*

*Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: Вердана, 2003. — 406 с.*

*Коровин С.И. Хирургическое лечение при первичном очаге меланомы кожи // Онкология. — 2010. — № 12 (1). — С. 90—92.*

*Кулаков В.И. Гинекология. Национальное руководство / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1088 с.*

*Куценко С.Н. Хирургическое лечение укорочений и дефектов бедренной кости имплантируемыми дистракционными аппаратами системы Блискунова: дисс. д-ра мед. наук. — Симферополь: Б. и., 2010. — 382 с.*

*Лазар Д.А., Мечев Д.С., Розуменко В.Д., Чеботарьова Т.І. Променева терапія пухлин головного мозку. — К.: Медицина, 2010. — 190 с.*

*Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона — СПб.: Изд. Н-Л., 2004. — 703 с.*

*Лопаткин Н.А., Мартюв А.Г., Даренков С.П. и др. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря // Урология. — 2000. — № 1.*

*Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря / Клиническая онкоурология. — М.: Вердана, 2003. — 406 с.*

*Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолевидные заболевания костей. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. — 334 с.*



*Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В.Ф. Чехуна. — К.: Здоров'я України, 2010. — 768 с.*

*Онкологія / І.Б. Щепотін, В.Л. Ганул, І.О. Клименко та ін. — К.: Книга плюс, 2006. — 496 с.*

*Осинский С.П. Микрофизиология опухолей / С.П. Осинский, П. Ваупель. — К: Наук. думка, 2009. — 254 с.*

*Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 т. / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — 688 с.*

*Переверзев А.С. Аденома предстательной железы. — К.: Б. и., 1998. — 277 с.*

*Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. — Харьков: Факт, 2002. — 301 с.*

*Радіологія (Променева діагностика та променева терапія) / За заг. ред. проф. М.М. Ткаченка. — К.: Книга плюс, 2011. — 719 с.*

*Рак в Україні, 2008—2009. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 11 / За ред. І.Б. Щепотіна. — К.: Б. в., 2010. — 111 с.*

*Ромоданов А.П., Мосійчук Н.М., Цимбалюк В.І. Нейрохірургія. — К.: Спалах, 1998. — 256 с.*

*Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, злокачественные новообразования яичка // Онкология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 759—812.*

*Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. — Ростов н/Д.: Б. и., 2002. — С. 217—227.*

*Стариков В.И. Общая онкология: учеб. пособие / В.И. Стариков. — Харьков: ХГМУ, 2001. — 72 с.*

*Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Седых С.А. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей // Хирургия. — 2011. — № 1. — С. 36—42.*

*Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга. Атлас КТ и МРТ изображений. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 326 с.*

*Тюляндин С.А. Практическая онкология: избранные лекции / С.А. Тюляндин, В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ, 2004. — 784 с.*

*Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э. Чу и В.Т. де Вита: Пер. с англ. — М.: Практика, 2008. — 447 с.*

*Череватская Е.Ю. Паранеопластические синдромы в гастроэнтерологии / Е.Ю. Череватская, Н.Б. Губергриц // DOCTOR. — 2004. — № 3. — С. 39—43.*

*Щепотін І.Б. Онкологія. — К.: Книга плюс, 2006. — 495 с.*

*Щепотін І.Б., Ганул В.Л., Клименко І.О. та ін. Онкологія. Підручник. — К.: Книга плюс, 2006. — С. 370—405.*

*Энциклопедия клинической онкологии / Под общей ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. — М.: РЛС, 2004. — 1536 с.*

*AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer, 2010.*

*American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: ACS, 2010.*

*American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011. Atlanta: ACS, 2011.*

*Balk S.J. Technical Report—Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents // Pediatrics, 2011, 127 (3): 791—817.*

*Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline // European Journal of Cancer, 2010, 46: 270—283.*

*M. Parkin. Global Cancer Statistics, 2002 / M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // CA Cancer J Clin 2005; 55: 74—108.*

*TNM Classification of Malignant Tumours. 7<sup>th</sup> ed./ L Sobin, M Gospodarowicz, Ch Wittekind, Eds. / Wiley-Blackwell, 2009. 328 p.*

*Tonn J.C. (Ed.), Westphal M. (Ed.), Rutka J.T. (Ed.), Grossman S.A. Neuro-Oncology of CNS Tumors. — Springer, 2006. — 706 p.*

# ОНКОЛОГІЯ

За редакцією  
академіка НАМН України **Г.В. БОНДАРЯ**,  
члена-кореспондента НАМН України  
**Ю.В. ДУМАНСЬКОГО**,  
професора **О.Ю. ПОПОВИЧА**

Підручник відповідає вимогам навчальної програми з онкології. Особливу увагу приділено найважливішим і актуальним питанням вітчизняної онкології, сучасним методам ранньої і доклінічної діагностики онкозахворювань. Розглянуто питання патогенезу клінічних проявів пухлин основних локалізації, методи комбінованої терапії з урахуванням вітчизняних досягнень, методики реабілітації онкологічних хворих і профілактики раку.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, студентів-інтернів, лікарів-онкологів, сімейних лікарів.

 **МЕДИЦИНА**

ISBN 978-617-505-206-8



9 786175 052068 >