

Міністерство освіти і науки України

Сумський державний університет

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

За редакцією Ю. В. Москаленко

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми

Сумський державний університет

2020

УДК 616-006.04-07-08(075.8)

К 49

Авторський колектив:

Ю. В. Москаленко, канд. мед. наук,
доцент кафедри онкології та радіології СумДУ;

І. О. Винниченко, канд. мед. наук,
доцент кафедри онкології та радіології СумДУ;

Р. А. Москаленко, д-р мед. наук,
доцент кафедри патологічної анатомії СумДУ;

О. І. Винниченко, канд. мед. наук,
доцент кафедри онкології та радіології СумДУ;

О. В. Кравець, канд. мед. наук,
доцент кафедри хірургії, ортопедії, травматології та фтизіатрії СумДУ;
А. М. Піддубний, канд. мед. наук, асистент кафедри патологічної анатомії
СумДУ

Рецензенти:

І. Д. Дужий – д-р мед. наук, професор, академік Академії наук вищої школи України, заслужений лікар України, завідувач кафедри хірургії, ортопедії, травматології та фтизіатрії Сумського державного університету;

І. Й. Галайчук – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 13 від 26 червня 2020 року)*

Клінічна онкологія : навч. посіб. / Ю. В. Москаленко,
К 49 І. О. Винниченко, Р. А. Москаленко та ін. ; за ред. Ю. В. Москаленко.
– Суми : Сумський державний університет, 2020. – 212 с.
ISBN 978-966-657-837-5

У навчальному посібнику репрезентовані основні методи діагностики й лікування злоякісних новоутворень, а також TNM-класифікація (восьме видання 2017 року).

Видання призначене для лікарів-практиків: онкологів, хіміотерапевтів, радіологів, хірургів, а також клінічних ординаторів, інтернів і студентів старших курсів медичних закладів вищої освіти.

УДК 616-006.04-07-08(075.8)

© Москаленко Ю. В., Винниченко І. О.,
Москаленко Р. А. та ін., 2020

ISBN 978-966-657-837-5

© Сумський державний університет, 2020

Зміст

	С.
Передмова	4
1 Рак губи та слизової оболонки ротової порожнини	5
2 Рак щитоподібної залози	16
3 Рак стравоходу	29
4 Рак шлунка	42
5 Рак ободової та прямої кишок	54
6 Рак печінки	74
7 Рак підшлункової залози	83
8 Рак легенів	93
9 Пухлини середостіння	107
10 Рак шкіри (немеланомні злоякісні новоутворення)	117
11 Меланома шкіри	128
12 Рак молочної залози	141
13 Рак шийки матки	161
14 Рак нирки	175
15 Хвороба Ходжкіна	186
16 Паліативна та симптоматична терапія онкохворих: завдання, принципи. Методи паліативного лікування основних симптомів і синдромів.....	193
Список використаної літератури	206

Передмова

Рак починається і закінчується людьми. Іноді, захопившись науковими узагальненнями, можна забути цю головну обставину. [...] Крім хвороб, медики лікують також людей, і ця передумова професійної діяльності інколи тягне їх у двох напрямках водночас.

Джун Гудфілд

Цей навчальний посібник покликаний репрезентувати основні досягнення в онкології, що стосуються діагностики та лікування злоякісних новоутворень. Детально висвітлено значення генетичних мутацій, факторів зовнішнього середовища, ендогенних чинників у процесі канцерогенезу. На підставі аналізу даних Національного канцер-реєстру України представлено епідеміологічні дані за 2019 рік. Можна ознайомитися із головними діагностичними методами, що застосовують у хворих на різні нозологічні форми. Велика увага приділена сучасним методам хірургічного (робот- і відеоасистовані операції), променевого (стереотаксична радіохірургія та ін.) та медикаментозного лікування (гормоно-, імуно- та таргетній терапії). Коротко описано механізми дії препаратів. У навчальному посібнику можна ознайомитися із клінічною класифікацією TNM (восьмим виданням 2017 року). Сподіваємося, навчальний посібник зможе зацікавити читачів і дозволить вивчати онкологію на сучасному рівні.

1 Рак губи та слизової оболонки ротової порожнини

Розвитку злоякісних пухлин губи передують поява передракових станів. До **облігатних передраків** червоної облямівки губ належать бородавчастий передрак, обмежений передраковий гіперкератоз та абразивний хейліт Манганотті.

Бородавчастий передрак має вигляд обмеженого вузла діаметром близько 1 см. Його поверхня покрита лусочками. Колір утвору від рожевого до червоного. Зовні подібний до папіломи або бородавки.

Обмежений передраковий гіперкератоз репрезентований плоским (або дещо із заглибленням) новоутворенням, розміром 0,5–2,0 см. Його поверхня покрита щільними лусочками. По контуру обмежений білуватим валиком, що може зникати під час розтягнення.

Абразивний хейліт Манганотті – це утвір на червоній облямівці губ у вигляді ерозії. Може бути овальної або неправильної форми, поодиноким або множинним. Страждають від цього захворювання переважно чоловіки, старші за 60 років.

Факультативними передраками червоної облямівки губ є кератоакантома, лейкоплакія, шкірний ріг.

Кератоакантома (роговий молюск) репрезентована щільним сірувато-рожевим вузликом. По центру він має лійкоподібне заглиблення, заповнене роговими масами. Цей передрак може швидко розвиватися й спонтанно регресувати.

Лейкоплакія – білувате зроговіння слизової оболонки, що супроводжується запаленням у стромі.

Шкірний ріг (старечий ріг) – це факультативний передрак, пов'язаний з надмірним розвитком рогового шару епідермісу. Має вигляд конуса з розростанням рогових мас.

До доброякісних пухлин слизової порожнини рота епітеліального походження належать папіломи та папіломатоз. Вони виникають як наслідок травми, запалення або на здоровій слизовій оболонці порожнини рота. Мають вигляд грибоподібних або округлих утворів на ніжці.

Пухлинами мезенхімального походження є фіброми, гемангіоми й лімфангіоми. Облігатним передраком слизової порожнини рота є хвороба Боуена, новоутворення при якій має вигляд вузла діаметром до 1 см, що нагадує лейкоплакію чи червоний плоский лишай з оксамитовою поверхнею.

Захворюваність на рак губи в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 1,4 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 0,3 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 1,7 на 100 тис. населення, а смертність – 0,4 на 100 тис.

населення. Чоловіки хворіють удвічі частіше за жінок. Найбільш поширена така нозологія в Миколаївській, Черкаській, Хмельницькій областях, а найнижчий рівень захворюваності у Волинській, Львівській, Івано-Франківській, Чернівецькій.

Захворюваність на рак слизової оболонки ротової порожнини в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 5,8 на 100 тис. населення, смертність від зазначеної патології – 4,0 на 100 тис. населення. У Сумській області захворюваність становить 6,6 на 100 тис. населення, смертність – 5,0 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють у п'ять разів частіше від жінок. Найбільш поширена така нозологія в Черкаській, Херсонській і Сумській областях, а найнижчий рівень захворюваності в Івано-Франківській та Рівненській.

Етіологія. До причин виникнення раку губи й слизової оболонки порожнини рота належать: вплив сонячного світла, хронічний вплив високої температури, постійні механічні травми, паління (особливо трубки), жування тютюну, хімічні канцерогени (миш'як, ртуть, вісмут, антрацит, рідкі смоли, продукти перегонки нафти), алкоголь, постійне вживання насваю (тютюнового виробу, основними компонентами якого є тютюн і гашене вапно), вірусні інфекції (папіломавірус, герпесвірус), хронічні запальні процеси.

Для того щоб виник рак порожнини рота й ротоглотки повинно минути багато років, тому ці пухлини не типові для молоді. Більшість пацієнтів старші за 55 років на момент установлення діагнозу. Але ситуація може змінитися, тому що рак, пов'язаний із вірусом папіломи людини, стає все більш поширеним.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – група з більше ніж 150 типів вірусів. Їх називають папіломавірусами, тому що певні з них спричиняють утвори на шкірі – папіломи. Виділяють різні типи ВПЛ. Інфікування певними з них може призвести до раку, зокрема статевого члена, шийки матки, вульви, піхви, заднього проходу, рота й горла. Найнебезпечнішим щодо розвитку орофарингеального раку є тип 16. У більшості хворих на ВПЛ-інфекцію порожнини рота та горла немає симптомів. Лише в небагатьох розвивається рак ротоглотки.

За останні кілька десятиліть кількість випадків раку ротоглотки, пов'язаних із ВПЛ, різко зросла. Дослідження свідчать про те, що злоякісні пухлини все частіше виникають у молодих пацієнтів, які не мають в анамнезі зловживання алкоголем або тютюнопалінням. Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) ВПЛ (ознаку інфекції ВПЛ) виявляють приблизно в 2 із 3 випадків раку ротоглотки й в значно меншій частині випадків раку порожнини

рота. Причина підвищення захворюваності на рак, спричинений ВПЛ, остаточно не зрозуміла, хоча певні науковці вважають, що вона може бути пов'язаною зі змінами в сексуальній практиці в останні десятиліття, зокрема зростанням поширеності орального сексу.

У разі зараження вірусом папіломи людини, останній змушує клітини виробляти два білка, відомі як Е6 і Е7. Вони здатні «вимикати» гени, що контролюють ріст клітин. Неконтрольований поділ клітин є причиною появи раку. Коли ДНК ВПЛ виявляють у пацієнтів, які не п'ють, мало п'ють або взагалі не вживають алкоголю, вважають, що ВПЛ є ймовірною причиною раку.

Рак порожнини рота й ротоглотки частіше спостерігається в пацієнтів з ослабленою імунною системою, що може бути обумовлено уродженими імунодефіцитами, синдромом набутого імунодефіциту (СНІДом) і певними лікарськими засобами (наприклад, необхідними після трансплантації органів).

Пацієнти з певними генетичними синдромами, спричиненими дефектами (мутаціями) в конкретних генах, мають дуже високий ризик розвитку раку порожнини рота й горла. До зазначених синдромів належать:

1) анемія Фанконі – стан, що може бути зумовлений спадковими дефектами декількох генів, які допомагають відновлювати ДНК. Пацієнти з цим синдромом часто мають проблеми з кровотворенням у ранньому віці, що можуть призвести до лейкемії або апластичної анемії. Крім того, вони перебувають у групі високого ризику розвитку раку рота та горла;

2) уроджений дискератоз – генетичний синдром, що може призводити до появи апластичної анемії, висипань на шкірі й аномалій нігтів на ногах і руках. Хворі на нього також мають дуже високий ризик розвитку раку рота й горла в молодому віці.

Червоний плаский лишай – це захворювання, що уражає переважно осіб середнього віку. Найчастіше висип виникає на шкірі, але іноді він уражає слизову оболонку рота та горла. Проявляється маленькими білими лініями або плямами. У тяжких випадках може збільшувати ризик розвитку раку порожнини рота.

Не доведеними факторами ризику залишаються полоскання порожнини рота спеціальною рідиною, подразнення слизової оболонки внаслідок використання зубних протезів, погана гігієна.

Пухлини губи частіше виникають у жителів села. Новоутворення розвиваються переважно на нижній губі (95 % випадків) у чоловіків віком 50–70 років.

Клінічна картина варіабельна, тому що трапляються екзофітні, виразкові й виразково-інфільтративні форми. У пацієнтів з екзофітною формою пухлина

має вигляд цвітної капусти. При виразковій формі процес може початися з поверхневої виразки або тривалої тріщини губи. Виразка може бути покритою кірочками, краї цього утвору валикоподібні, інфільтровані. Таким способом пухлина переходить у виразково-інфільтративну форму.

Рак губи метастазує переважно лімфогенно в регіонарні лімфатичні вузли (підборідні, підщелепні, у ділянці яремної вени). Регіонарні лімфовузли спочатку щільні, безболісні та рухливі. У процесі росту метастазів вони збільшуються в розмірах, проростають у сусідні тканини й втрачають рухливість. На давніших стадіях метастази перетворюються на великі інфільтрати, порушується їх живлення, що супроводжується розпадом тканин і розвитком кахексії у хворих. У пацієнтів із I стадією регіонарні метастази спостерігаються в 5–8 % випадків, із II – у 15–20 %, із III – у 35 %, із IV – у 70 %. Гематогенні метастази з'являються значно рідше (у близько 2 % пацієнтів), зазвичай уражаючи легені.

Рак слизової порожнини рота розвивається переважно на язиці. Дно порожнини рота, слизова оболонка щоки, альвеолярні відростки щелеп уражає значно рідше. У 97 % пацієнтів діагностують плоскоклітинний рак і лише в разі розвитку пухлини з епітелію малих слинних залоз – аденокарциному. Випадки сарком ще більш рідкісні.

Пухлина слизової оболонки порожнини рота може мати такі форми росту: екзофітну (папілярну), інфільтративну, виразкову й змішану. Найчастіше трапляється інфільтративна форма.

Екзофітна форма росту характеризується наявністю грибоподібного новоутворення на ніжці або широкій основі. Із часом така пухлина виразкується, а біля основи починається інфільтрація. Ендофітна форма має вигляд інфільтрату під слизовою оболонкою. Якщо невеликий інфільтрат розміщений на язиці, то рухливість останнього залишається незмінною, біль чи утруднення під час ковтання не спостерігаються. Ці симптоми з'являються в разі приєднання бактеріальної інфекції.

Виразкова форма трапляється найрідше. Пухлина репрезентована тріщиною, ерозією або виразкою слизової оболонки. Зазвичай виникає на тлі передраку.

Рак слизової оболонки порожнини рота вирізняється частим метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли ший, що залежить від локалізації первинної пухлини. У разі розміщення пухлини в передніх відділах порожнини рота регіонарні метастази виникають у 40–45 % пацієнтів. Якщо уражені задні відділи й ротоглотка, цей показник досягає 70–80 % (рис. 1.1).



Рисунок 1.1 – Злоякісні пухлини ротової порожнини

Клінічні симптоми раку слизової оболонки порожнини рота:

- набрякання або затвердіння, грубі бляшки, кірки чи ерозовані ділянки на губах, яснах чи інших частинах усередині рота;
- поява шорстких білих або червоних плям у роті;
- поява вузликів у ротовій порожнині;
- незрозуміла кровотеча в роті;
- оніміння чи болючість обличчя, рота або шиї;
- різка втрата ваги впродовж останніх 6 місяців;
- стійкі виразки на обличчі, шиї або в роті, що легко травмуються, кровоточать і не загоюються за два тижні;
- відчуття «дряпання» в задній частині горла;
- утруднення жування, ковтання, говоріння під час руху щелепами або язиком;
- хрипіння, хронічна ангіна чи зміна голосу;
- біль у вухах;
- зміни розміщення зубів або зубних протезів.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

TO – первинну пухлину не можливо визначити;

Tis – преінвазивна карцинома (Carcinoma in situ);

T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі з глибиною інвазії до 5 мм;

T2 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі з глибиною інвазії від 5 мм до 10 мм, або пухлина розміром від 2 см до 4 см у найбільшому вимірі з глибиною інвазії до 10 мм;

T3 – пухлина, більша за 4 см у найбільшому вимірі, з глибиною інвазії від 10 мм;

T4a – губа: пухлина поширюється на кортикальний шар кістки, нижній альвеолярний нерв, дно порожнини рота, шкіру (підборіддя або ніс);

T4a – порожнина рота: пухлина поширюється на кортикальний шар кістки нижньої щелепи, верхньощелепну пазуху, шкіру обличчя;

T4b – губа й порожнина рота: пухлина поширюється на жувальний простір, крила основної кістки, основу черепа, оболонку внутрішньої сонної артерії.

N – Регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в одному лімфатичному вузлі на боці ураження до 3 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2a – метастази в одному лімфатичному вузлі на боці ураження 3–6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2b – метастази в декількох лімфатичних вузлах на боці ураження до 6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2c – метастази в лімфатичних вузлах з обох боків або з протилежного боку до 6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N3a – метастази в лімфатичних вузлах понад 6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N3b – метастази в одиночні або множинні лімфатичні вузли з клінічним поширенням за межі вузла.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Таблиця 1.1 – Стадії раку губи й слизової оболонки ротової порожнини

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Стадія IV B	Будь-яка T	N3	M0
	T4b	Будь-яка N	M0
Стадія IV C	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Діагностика

- 1 Огляд і пальпація губи, щоки та ясен, слизової оболонки альвеолярних відростків щелеп.
- 2 Огляд і пальпація підщелепних, підборідних та лімфатичних вузлів шиї з обох сторін.
- 3 Рентгенологічне дослідження грудної клітки.
- 4 УЗД губи, шиї, органів черевної порожнини (за показаннями).
- 5 Рентгенографія нижньої щелепи, ортопантомографія (за показаннями). Ортопантомографія – метод рентгенологічного дослідження, за допомогою якого можна зробити знімок криволінійного шару, що лежить на певній глибині досліджуваного об'єкта.
- 6 Мазки-відбитки для цитологічного дослідження (при виразці) або біопсія новоутворення.
- 7 Біопсія лімфатичних вузлів шиї в разі їх збільшення.
- 8 Іноді лише візуального огляду недостатньо. У такому разі лікар використовує дзеркала або спеціальні оптоволоконні засоби, щоб оглянути ротоглотку. Обидва дослідження можуть бути виконаними в кабінеті лікаря.
 - непряму фарингоскопію і ларингоскопію виконують за допомогою маленьких дзеркал на довгих тонких ручках для огляду ротоглотки та частково гортані;
 - пряму (гнучку) фарингоскопію й ларингоскопію проводять за допомогою ендоскопа, який уводять через рот або ніс, щоб оглянути ділянки, що важко побачити за допомогою дзеркал, – носоглотку та гортань. Метою цих видів

дослідження може бути більш детальний огляд ділянок, якщо огляд за допомогою дзеркал виявився неефективним.

9 Тестування біопсійних зразків на наявність вірусу папіломи людини.

Пацієнти, в яких рак пов'язаний із ВПЛ, зазвичай мають кращий прогноз.

10 КТ, МРТ, ПЕТ-КТ.

Лікування. Вибір методу лікування залежить від поширеності процесу. Для пацієнтів із I–II стадіями раку губи рекомендоване проведення близькофокусної променевої терапії. Можливе виконання кріодеструкції. Цей метод можна застосувати в разі локального рецидиву захворювання. Пацієнтам із більш поширеними процесами показаний комбінований метод лікування, що охоплює передопераційну променеву терапію та оперативне втручання. У такому разі виконують верхню шийну ексцизію.

«Золотим стандартом» лікування місцево-поширених форм раку слизової оболонки порожнини рота залишається комбіноване лікування: спочатку проводять променеву терапію (СВД 40–46 Гр), а потім виконують операцію на первинному вогнищі й зонах регіонарного метастазування з пластикою.

Залежно від розміщення первинної пухлини та її розмірів можливе **проведення різних видів хірургічного втручання:**

- прямокутної резекція нижньої губи з пластикою;
- гемірезекції язика;
- резекції слизової оболонки дна порожнини рота або щоки (при T1).

Трансоральну роботизовану хірургію (TORS) усе частіше застосовують для видалення пухлин ротової порожнини (зокрема, ротоглотки). Оскільки стандартні відкриті операції можуть спричиняти ряд ускладнень, упродовж останнього десятиліття ці види раку часто лікують хіміотерапією в поєднанні з опроміненням. Проте нові робот-асистовані операції можуть дозволити хірургам повністю видаляти пухлину з меншою кількістю побічних ефектів, тому в пацієнтів, у яких рак повністю видалений хірургічним способом, є шанс уникнути подальшої променевої та/або хіміотерапії.

Мікрографічну хірургію Мооса проводять на початкових стадіях злоякісних пухлин губ. Від пухлини відступають усього на декілька міліметрів. Щоразу краї зрізу досліджують під мікроскопом, для того щоб установити наявність атипичних (злоякісних) клітин. У разі їх виявлення, повторно відступають від краю резекції й таким способом, зрізають тканину тонкими шарами. Цей метод дозволяє максимально зберегти здорову тканину та забезпечує кращий косметичний ефект, ніж стандартне хірургічне втручання.

Глосектомія (видалення язика) показана в разі злоякісної чи доброякісної (якщо вона сягає дуже великих розмірів) пухлини язика. Якщо пухлина невелика й не поширюється на сусідні структури, достатнім може бути видалення частини язика (часткова глосектомія).

Для проведення *мандибулектомії* (резекції нижньої щелепи) хірург видаляє її повністю або частково, якщо пухлина вросла в кістку щелепи. Якщо в результаті рентгенологічного дослідження встановлено, що пухлина вросла в щелепу та її більшу частину необхідно видалити, таку операцію називають сегментарною мандибулектомією. Видалений шматок нижньої щелепи здебільшого заміняють на шматок іншої кістки (малогомілкової, стегнової, лопатки). Металева пластина або кістка від померлого донора також можуть бути використаними для проведення реконструктивної операції.

Суть *операції Ванаха* полягає у видаленні уражених підборідних, підщелепних лімфатичних вузлів і підщелепних слинних залоз з обох сторін.

Операція, застосовувана в разі поодиноких рухомих метастазів у лімфатичних вузлах шийі, що не поширюються за межі фасціального футляра, називається *фасціально-футлярною шийною лімфаденектомією*.

Пацієнтам із множинними великими обмежено рухомими метастазами в глибоких яремних або надключичних лімфатичних вузлах, що поширюються за межі фасціального футляра й проростають у внутрішню яремну вену, виконують *операцію Крайля*. Під час оперативного втручання одним блоком видаляють метастатичні лімфовузли разом із внутрішньою яремною веною, груднино-ключично-соскоподібним м'язом, додатковим нервом, підщелепною слинною залозою. Спочатку операцію проводять з одного боку. Водночас двобічну операцію Крайля не рекомендують через високий ризик післяопераційних ускладнень.

Реконструктивні операції можуть бути необхідними, щоб відновити структуру ділянок, порушену в процесі радикального лікування. Видалення великих пухлин може призвести до дефектів у ротовій порожнині, горлі або шийі, що потрібно виправити. Іноді для усунення невеликого дефекту можна використовувати невеликий шматочок шкіри, узятий зі стегна або іншої ділянки тіла. У такому разі його називають шкірним трансплантатом. Щоб виправити більший дефект, може знадобитися шматок м'яза на судинній ніжці зі шкірою або без неї з ділянок, що знаходяться поруч, наприклад, грудей (великого грудного м'яза) або верхньої частини спини (трапецієподібного м'яза).

Завдяки досягненням у мікросудинній хірургії (зокрема, зшиванню дрібних кровоносних судин під мікроскопом), з'явилося значно більше можливостей для реконструкції порожнини рота й ротоглотки. Тканину з

інших ділянок тіла, таких як кишечник, м'язи руки, черевної стінки або кістка гомілки, можуть використовувати для заміни частин ротової порожнини або щелепи.

Хіміотерапія показана в різних ситуаціях:

1) її (зазвичай у поєднанні з променевою терапією) можуть призначати замість хірургії як основне лікування певних видів пухлин. Це називається хіміопроменевим лікуванням;

2) хіміотерапію (в поєднанні з променевою терапією) можуть проводити після оперативного лікування для знищення можливих залишків пухлинних клітин – ад'ювантна хіміотерапія;

3) такий метод лікування (іноді з променевою) ефективний для зменшення розмірів певних великих пухлин перед операцією – неоад'ювантна, або індукційна, хіміотерапія. За відповідних умов це дозволяє виконувати менш радикальні операції й видаляти меншу кількість тканин. Серйозні побічні ефекти після операції розвиваються рідше;

4) зазначену терапію (з променевою або без неї) можна застосовувати для лікування пацієнтів, пухлина яких занадто велика або поширилася дуже далеко, щоб бути радикально видаленою хірургічним способом. Мета полягає в тому, щоб сповільнити розростання раку на якомога довший термін і послабити будь-які симптоми, спричинені злоякісним процесом.

Лікування проводять препаратами платини, фторурацилом, метотрексатом, блеоміцином, таксотером, паклітакселом, доцетакселом. Можуть призначати моно- або поліхіміотерапію. Комбіновані схеми діють краще, але мають більше побічних ефектів. Зазвичай комбінують цисплатин та 5-FU. Іноді до них додають доцетаксел.

За необхідності хіміопроменевої терапії одночасно з опроміненням призначають цисплатин. Певні лікарі вважають кращим проведення такого лікування перед оперативним втручанням, хоча побічні ефекти можуть бути дуже серйозними.

Променева терапія. Найбільш поширеною є дистанційна променева терапія. Лікування зазвичай проводять 5 днів на тиждень упродовж 6–7 тижнів. Але іноді використовують інші розклади, наприклад:

1) гіперфракціонування – одержання загальної дози опромінення завдяки більшій кількості доз (наприклад, двох менших на день замість однієї великої);

2) прискорене фракціонування – уведення двох або більше доз на день, щоб променева терапія була завершеною швидше (наприклад, за три тижні замість шести).

Виконання гіперфракціонування та прискореного фракціонування може знизити ризик локального рецидиву раку, а отже, покращити медіану виживаності пацієнтів. Недоліком є більш серйозні побічні ефекти.

Опромінення потрібно проводити із застосуванням методів, що допомагають більш точно фокусувати випромінювання, наприклад таких як тривимірна конформна променева терапія (3D-CRT) і променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT). За допомогою результатів візуальних тестів, зокрема МРТ, і спеціальних комп'ютерних програм можна точно визначити розміщення пухлини. Пучки променів формують та спрямовують на пухлину з декількох напрямків, що знижує ймовірність ушкодження нормальних навколишніх тканин, ніж у разі використання зовнішнього випромінювання.

Брахітерапія – це розміщення радіоактивних матеріалів прямо в пухлині або поруч з нею. Випромінювання поширюється на дуже коротку відстань, що обмежує його вплив на прилеглі нормальні тканини. Брахітерапію не часто призначають для лікування раку порожнини рота або ротоглотки, тому що нові методи зовнішнього опромінення, такі як променева терапія з модуляцією інтенсивності, на сьогодні дуже точні.

Для проведення брахітерапії можливе використання порожнистих катетерів (тонких трубок), що поміщають в пухлину або навколо неї під час операції. Їх залишають на місці на кілька днів, поки пацієнт перебуває в лікарні.

В іншому разі маленькі радіоактивні кульки (розміром рисового зерна) поміщають прямо у пухлину. Гранули мають низький рівень радіоактивності, діють упродовж декількох тижнів і з часом втрачають свою інтенсивність. Самі гранули просто залишаються в ділянці пухлини й рідко спричиняють якінебудь ускладнення.

Фотодинамічна терапія – лазерна дія на пухлину з попереднім введенням у неї фотосенсибілізуючого препарату. Показана в разі обмежених поверхневих уражень.

Таргетна терапія. Цетуксимаб (Erbix[®]) – це моноклональне антитіло. Дія препарату спрямована на рецептори епідермального фактора росту (EGFR), що допомагає клітинам рости й ділитися. При раку порожнини рота та ротоглотки часто клітини мають більшу, ніж зазвичай, кількість EGFR. Блокуючи EGFR, цетуксимаб може сповільнити або допомогти зупинити ріст пухлини. Цей препарат поєднують із променевою терапією на ранніх стадіях раку. Для більш поширених видів раку його можна комбінувати зі стандартними хімотерапевтичними препаратами, такими як цисплатин. Можливе використання цетуксимабу як монотерапії.

Імуноterapia. Пембролізумаб (Кейтруда) і ніволумаб (Опдіво) – це препарати, що є блокаторами PD-1 – білка на Т-клітинах імунної системи, який допомагає утримувати ці клітини від нападу на інші клітини в організмі. Блокуючи PD-1, ці препарати підсилюють імунну відповідь проти ракових клітин.

Пембролізумаб і ніволумаб показані після хіміотерапії пацієнтам із рецидивними пухлинами порожнини рота або ротоглотки, а також за наявності поширеного процесу. Пембролізумаб можна використовувати як першу лінію терапії.

2 Рак щитоподібної залози

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2017 року, становить 8,3 на 100 тис. населення, смертність від зазначеної патології – 0,6 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 10,9 на 100 тис. населення, а смертність – 0,8 на 100 тис. населення. Жінки хворіють частіше за чоловіків (у співвідношенні 4:1 відповідно). Найбільш поширена зазначена нозологія в Херсонській, Київській областях і місті Києві. Найнижчий рівень захворюваності Закарпатській, Волинській, Івано-Франківській областях.

Рак щитоподібної залози становить близько 90 % усіх злоякісних новоутворень цього органа. Переважно страждають жінки 40–60 років, нерідко трапляється серед дітей і підлітків.

Фактори ризику. Один з основних факторів патогенезу раку щитоподібної залози – гормональний. Тривале стимулювання вплив високими дозами тиреотропного гормону гіпофіза призводить до розвитку непластичних процесів.

Стать і вік. Через незрозумілі причини рак щитоподібної залози (як майже всі захворювання цього органа) у жінок трапляється приблизно втричі частіше, ніж у чоловіків. Злоякісний процес може виникати в будь-якому віці, але найвищий ризик мають жінки 40–50 років та чоловіки 60–70 років.

Спадкові фактори. У деяких випадках рак щитоподібної залози пов'язаний із наявністю спадкових мутацій. Проте більшість пацієнтів не мають генетичних мутацій або сімейного анамнезу захворювання.

Медулярний рак щитоподібної залози: приблизно дві з 10 мозкових карцином щитоподібної залози (МТС) є наслідком успадкування аномального гена. Ці випадки відомі як сімейний медулярний рак щитоподібної залози (FMTC), що може проявлятися розвитком пухлини лише в щитоподібній залозі або появою інших пухлин.

Комбінація FMTC і пухлин інших ендокринних залоз називається синдромом множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (MEN 2). Усього виділяють два підтипи, MEN 2a та MEN 2b, обидва з яких спричинені мутаціями (дефектами) в гені RET.

У чоловіків MEN 2a проявляється феохромоцитомою (пухлиною, що виробляє адреналін) і пухлинами паращитоподібної залози.

У чоловіків MEN 2b асоціюється з феохромоцитомою й доброякісними новоутвореннями нервової тканини на язиці та в інших місцях, що називають невромами. Цей підтип трапляється значно рідше, ніж MEN 2a.

У разі спадкових форм медулярного раку пухлина часто розвивається в дитинстві або ранньому дорослому віці. Перебіг захворювання найбільш агресивний при синдромі MEN 2b.

Генетичні захворювання. Пацієнти з певними спадковими захворюваннями мають вищий ризик розвитку найбільш поширених форм раку щитоподібної залози. До таких захворювань належать зазначені далі.

Сімейний аденоматозний поліпоз (FAP): у пацієнтів із цим синдромом розвиваються багато поліпів товстої кишки, унаслідок чого вони мають дуже високий ризик розвитку раку товстої кишки. Крім того, такі пацієнти належать до групи ризику розвитку певних інших видів раку, зокрема папілярного раку щитоподібної залози. Синдром Гарднера – це підтип сімейного аденоматозного поліпозу, клінічним проявом якого є поява інших доброякісних пухлин. І синдром Гарднера, і FAP спричинені дефектами в гені APC.

Хвороба Каудо: хворі на цей синдром мають підвищений ризик виникнення проблем зі щитоподібною залозою й певних доброякісних новоутворень (наприклад, гамартом). Вони також перебувають у групі підвищеного ризику раку щитоподібної залози, матки, молочної залози. Рак щитоподібної залози зазвичай буває папілярного або фолікулярного типу. Цей синдром найчастіше зумовлений дефектами гена PTEN. Він також відомий як синдром множинної гамартоми та пухлинний синдром PTEN-Hamartoma.

Комплекс Карні, тип I: у пацієнтів із цим синдромом може розвинутися ряд доброякісних пухлин і виникнути проблеми з гормонами. Вони також мають підвищений ризик папілярного й фолікулярного раку щитоподібної залози. Цей синдром спричинений дефектами в гені PRKAR1A.

Сімейна немедулярна карцинома щитоподібної залози. Пацієнти, хворі на рак щитоподібної залози, мають сімейну історію цього захворювання. Пухлини з'являються в молодому віці. Вважають, що рак зумовлений дефектом генів у 19-й і 1-й хромосомах.

Сімейна історія раку щитоподібної залози. Наявність родича першого ступеня (одного з батьків, брата, сестри або дитини), хворого на рак щитоподібної залози, навіть без відомого спадкового синдрому в сім'ї, підвищує ризик виникнення зазначеного захворювання. Генетична основа цих видів раку не досліджена.

Іонізуюче випромінювання. Іонізуюче випромінювання є доведеним чинником розвитку раку щитоподібної залози. Джерела такого випромінювання поширені в певних видах лікування. Окремо варто звернути увагу на радіоактивні викиди внаслідок аварій на електростанціях або після використання ядерної зброї.

Рентгенотерапія голови або шиї в дитинстві є фактором ризику розвитку раку щитоподібної залози. Ризик залежить від дози опромінення й віку дитини. Загалом він підвищується зі збільшенням дози та тривалістю лікування.

До 60-х рр. ХХ ст. низькі дози радіації застосовували для лікування вугрового висипу, грибкових інфекцій шкіри голови (стригучого лишая), збільшених мигдаликів або аденоїдів. Через багато років у пацієнтів, які проходили таке лікування, діагностували рак щитоподібної залози. Променева терапія в дитинстві для певних видів раку, таких як лімфома, пухлина Вільмса й нейробластома, також збільшує ризик. Рак щитоподібної залози, що розвивається після променевої терапії, не вважають більш агресивним, ніж інші види раку щитоподібної залози.

Під час рентгенографії та комп'ютерної томографії на дітей також впливає радіація, але в значно менших дозах, тому не зрозуміло, наскільки ці тести можуть підвищувати ризик раку щитоподібної залози (або інших видів раку).

Кілька досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку раку щитоподібної залози у дітей через радіоактивну дію ядерної зброї або аварій на електростанціях. Наприклад, рак щитоподібної залози діагностувався значно частіше, ніж зазвичай у дітей, які жили біля Чорнобиля, місця аварії на атомній електростанції в 1986 році, внаслідок якої мільйони осіб зазнали радіоактивного впливу.

Певні радіоактивні опади випали на території Сполучених Штатів після випробування ядерної зброї в західних штатах у 50-х роках ХХ ст. Рівень випромінювання був істотно нижчим, ніж навколо Чорнобиля, проте й з урахуванням цього пухлини серед жителів цих регіонів виникали частіше, ніж у загальній популяції. Після аварії на Чорнобильській АЕС значно зріс рівень захворюваності на РЩЗ, особливо серед дітей, які є найбільш уразливою категорією. Серед населення, яке зазнало радіаційного ураження в дитячому віці, рівень захворюваності на РЩЗ досі залишається високим.

Одним із факторів, що можуть провокувати розвиток раку щитоподібної залози, є йододефіцит. Причинами цього стану можуть бути низький вміст йоду в їжі, вагітність, радіоактивне опромінення, дефіцит селену (без цього елемента не засвоюється йод), належність до жіночої статі, паління, алкоголізм, приймання оральних контрацептивів.

Виділяють такі *групи ризику пацієнтів*, які мають високу ймовірність розвитку раку щитоподібної залози:

- 1) пацієнти з вузловими новоутвореннями в щитоподібній залозі, молодші за 25 років або старші ніж 55 років;
- 2) чоловіки будь-якого віку з вузловими новоутвореннями в тканині щитоподібної залози;
- 3) пацієнти з аденомами й аденоматозом щитоподібної залози;
- 4) особи, які зазнали іонізуючого випромінювання в ділянці голови та шиї, особливо в дитинстві;
- 5) особи зі спадковою схильністю й дисфункцією залоз внутрішньої секреції;
- 6) жінки, які тривалий час страждають на запальні захворювання статевих органів;
- 7) жінки з пухлинними захворюваннями статевих органів і молочних залоз;
- 8) пацієнти з рецидивним еутиреоїдним зобом, особливо в ендемічних районах.

Клініко-морфологічні особливості окремих форм раку щитоподібної залози

Рак щитоподібної залози з А-клітин

Фолікулярні клітини є основною структурно-функціональною одиницею щитоподібної залози. Вони круглі, а їх стінка утворена такими типами клітин: А, В та С.

А-клітини – основний тип. Це активні епітеліальні клітини, які одним шаром лежать на базальній мембрані. Форма клітин змінюється залежно від функціонального стану залози. У нормі вони кубічні, при гіпофункції стають більш плоскими, а при гіперфункції видовжуються. Ядра за формою відповідають клітинам: у кубічних епітеліоцитах вони сферичні, а в плоских і циліндричних мають вигляд сплющеного еліпсоїда. У цитоплазмі тироцитів розміщені добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, вільні рибо- й полісоми. Апікальна поверхня клітин вкрита короткими мікроворсинками, кількість і висота яких залежать від функціональної активності залози. При гіпофункції їх кількість зменшується, а при гіперфункції збільшується. Функція тироцитів полягає в синтезі,

накопиченні та виділенні тиреоїдних гормонів – трийодтироніну й тироксину, що беруть участь у метаболізмі йоду та синтезі тиреоїдних гормонів.

Папілярна аденокарцинома – пухлина щитоподібної залози, що трапляється найчастіше (близько 75 % випадків) і зазвичай має вигляд інкапсульованого вузла або округлої форми кісти з внутрішньокістозними розростаннями. Порожнина заповнена коричневою рідиною або кров'ю.

Мікроскопічно пухлина має вигляд розгалужених папілярних структур з добре васкуляризованою сполучнотканинною основою, покритих кубічним та зрідка циліндричним епітелієм. У ній можуть бути кальцинати.

Особливістю папілярної аденокарциноми є її схильність до метастазування в регіональні лімфатичні вузли. Це стається з частотою до 50–80 %. Віддалені метастази трапляються рідко.

Клінічно може проявлятися так:

1) вузловий варіант – у тканині щитоподібної залози повільно росте щільний утвір. Регіонарні метастази з'являються пізно (рис. 2.1);



Рисунок 2.1 – Вузловий утвір у щитоподібній залозі

2) метастатичний (прихований) варіант – новоутворення в залозі має невеликі розміри, а поява регіонарних метастазів стає причиною звернення до лікаря;

3) метастатично-вузловий варіант – майже одночасно маніфестують первинна пухлина щитоподібної залози та гомолатеральні метастази в лімфатичні вузли шії.

Фолікулярна аденокарцинома – пухлина щитоподібної залози, що трапляється з частотою 3–25 %. Розвивається дуже повільно й тривалий час залишається локалізованою. Має вигляд вузла в капсулі без некрозу, крововиливів і порожнин. Мікроскопічно в препараті переважають

фолікулярні структури. Фолікули дрібні, часто неправильної форми, містять незначну кількість колоїду. Порівняно з папілярною аденокарциномою захворювання рідше уражає регіонарні лімфатичні вузли, але віддалені метастази трапляються частіше (близько 10 % випадків).

Недиференційований рак – злоякісне новоутворення щитоподібної залози, що має дуже агресивний перебіг. Трапляється в 3–5 % випадків. Макроскопічно має вигляд вузлів, що утворюють один конгломерат. Ріст пухлини інфільтративний, тому вона може поширюватися на сусідні органи й тканини. Характерною особливістю є здатність до метастазування в іпсилатеральні та контралатеральні лімфатичні вузли шиї.

Рак щитоподібної залози з В-клітин

В-клітини – малодиференційовані (камбіальні) клітини, попередники А-клітин.

Папілярну аденокарциному діагностують у близько 2 % пацієнтів. Вона швидко росте, активно метастазуючи в регіонарні лімфатичні вузли. Це пов'язано з високою біологічною активністю В-клітин. Макро- та мікроскопічно цю форму важко відрізнити від папілярної аденокарциноми з А-клітин. Лабораторним маркером є високий рівень сукцинатдегідрогенази.

Фолікулярна аденокарцинома трапляється приблизно з такою самою частотою, як папілярна. Хворі переважно молоді. Перебіг захворювання сприятливий. Пухлинний маркер – сукцинатдегідрогеназа.

Недиференційований рак має агресивний перебіг і своїми клінічними симптомами дуже подібний до недиференційованої форми з А-клітин.

Рак щитоподібної залози із С-клітин

Щитоподібна залоза також містить парафолікулярні, або С-клітини, розміщені між базальною мембраною й базальним полюсом тироцитів (парафолікулярне розміщення), чи між тироцитами (інтрафолікулярне розміщення). Їх кількість становить близько 10 % від усіх клітин залози. Ці клітини мають неправильну округлу чи полігональну форму. Її цитоплазма містить добре розвинені гранулярну ендоплазматичну сітку та комплекс Гольджі, а також значну кількість секреторних гранул.

Парафолікулярні клітини здатні продукувати гормон кальцитонін, що має властивість регулювати кальцієвий обмін. Унаслідок його впливу рівень кальцію в крові знижується, тому що активується функція клітин остеобластів, що стимулюють синтез кісткової тканини, та пригнічується функція остеокластів, які спричиняють її лізис. Крім того, кальцитонін гальмує виведення кальцію з кісткової тканини, сприяючи накопиченню кальцію в кістках.

Медулярний рак щитоподібної залози (солідний рак з амілоїдозом стромы) трапляється в 4–25 % випадків. За агресивністю перебігу посідає проміжне місце між папілярною та фолікулярною аденокарциномами та недиференційованим раком. Морфологічно відрізняється наявністю в пухлині амілоїдозу та високою концентрацією пухлинного маркера – кальцитоніну.

Найчастіше медулярний рак є частиною синдрому множинної ендокринної неоплазії (II типу, МЕН II). Цей сімейний раковий синдром успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Можна виділити такі особливості синдрому:

– МЕН II А характеризується наявністю в пацієнта медулярного раку щитоподібної залози в поєднанні з феохромоцитомою надниркових залоз і гіперплазією паращитоподібних залоз;

– МЕН II В характеризується наявністю в пацієнта медулярного раку щитоподібної залози в поєднанні з феохромоцитомою надниркових залоз, «марфаноподібним» типом обличчя (великим язиком і губами), множинними невриномами слизових оболонок, мегаколоном, дивертикульозом шлунково-кишкового тракту.

Сімейний медулярний рак щитоподібної залози

Клінічно медулярний рак розвивається повільно та має вигляд вузлів, щільність яких збільшується з часом. Спочатку їх консистенція еластична, а потім досягає кам'янистої щільності. Регіонарні лімфатичні вузли виникають досить часто й можуть бути як із боку розвитку пухлини в залозі, так і з протилежного.

Медулярний рак належить до мультигормональних пухлин, тому що С-клітини, крім кальцитоніну, здатні продукувати серотонін і простагландини. Саме тому одним із симптомів медулярного раку може бути діарея.

Плоскоклітинний рак щитоподібної залози

Пухлина щитоподібної залози може бути первинною. У такому разі вона походить із залишків ембріональних елементів щитоподібно-язикової протоки. Але частіше є вторинною як наслідок проростання в залозу плоскоклітинного раку інших локалізацій (гортані, гортаноглотки, стравоходу, трахеї) або в разі віддаленого метастазування плоскоклітинних пухлин. Основним методом лікування є хірургічний – тиреоїдектомія з резекцією тіла під'язикової кістки. Після операції проводять курси променевої терапії (СВД 50 Гр).

Саркома щитоподібної залози

Найчастіше діагностують фібросаркоми. Клінічно вони майже не відрізняються від недиференційованого раку шкіри. Морфологічною особливістю є здатність до продукування пухлинними клітинами колагену,

ретикулума й остеодів. Крім фібросарком, дуже рідко виникають нейросаркоми, лейоміосаркоми, хондросаркоми, хемодектоми, ангіосаркоми, ретикулосаркоми, лімфосаркоми.

Лімфома щитоподібної залози

Пухлина виникає переважно в жінок, старших за 70 років, та проявляється раптовим утворенням шийної маси. Має переважно В-клітинне походження (Неходжкінська лімфома), проте трапляються й Т-клітинні лімфоми. Лімфому щитоподібної залози діагностують в окремих випадках. Вона становить менше ніж 1 % від інших новоутворень щитоподібної залози.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

TO – первинну пухлину неможливо визначити;

T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози;

T1a – пухлина до 1 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози;

T1b – пухлина 1–2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози;

T2 – пухлина 2–4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози;

T3 – пухлина, більша за 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитоподібної залози, або будь-яка пухлина з поширенням за межі капсули (в груднино-під'язиковий, груднино-щитоподібний або лопатково-під'язиковий м'яз);

T3a – пухлина, більша за 4 см у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою;

T3b – пухлина будь-якого розміру із поширенням за межі капсули на під'язикові м'язи (груднино-під'язиковий, груднино-щитоподібний або лопатково-під'язиковий);

T4a – пухлина проростає капсулу щитоподібної залози й поширюється на будь-яку з таких структур: підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід, поворотний нерв;

T4b – пухлина поширюється на передхребтову фасцію, судини середостіння або оболонку сонної артерії.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – є ураження регіонарних лімфатичних вузлів метастазами;

N1a – метастази в лімфатичних вузлах VI рівня (претрахеальних, паратрахеальних, передгортанних / дельфійських) або верхніх / передніх середостінних;

N1b – уражені метастазами інші шийні лімфатичні вузли з однієї чи обох сторін, або на протилежному боці (I, II, III, IV, або V рівня) чи ретрофарингеальні лімфатичні вузли.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Таблиця 2.1 – Стадії раку щитоподібної залози

Папілярний і фолікулярний рак у пацієнтів до 55 років			
Стадія I	Будь-яка T	Будь-яка N	M0
Стадія II	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
Папілярний та фолікулярний рак у пацієнтів 55 років і старших			
Стадія I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Стадія II	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Стадія III	T4a	Будь-яка N	M0
Стадія IV A	T4b	Будь-яка N	M0
Стадія IV B	Будь-яка N	Будь-яка N	M1
Медулярний			
Стадія I	T1a, T1b	N0	M0
Стадія II	T2, T3	N0	M0
Стадія III	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадія IV A	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Будь-яка N	M0
Стадія IV B	T4b	Будь-яка N	M0
Стадія IV C	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
Анапластичний			
Стадія IV A	T1, T2, T3a	N0	M0
Стадія IV B	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
Стадія IV C	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

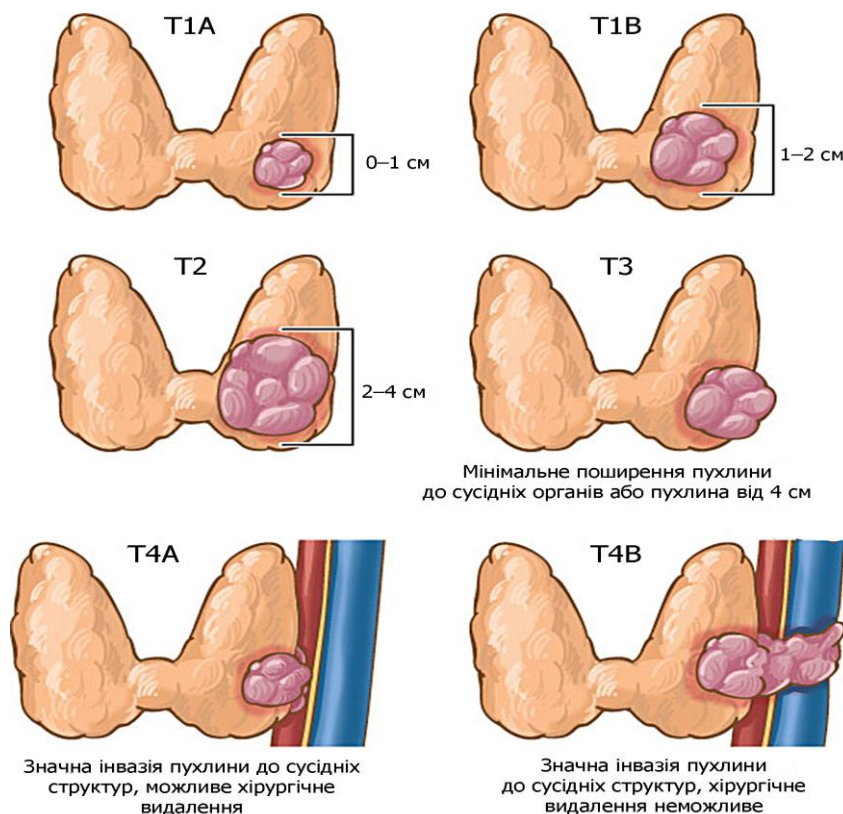


Рисунок 2.2 – Етапи росту й поширення папілярного та фолікулярного раку щитоподібної залози в осіб 55 років і старших

Діагностика

1 Ультразвукове дослідження ший, що дозволяє визначати злоякісні новоутворення від 3 мм у найбільшому діаметрі.

2 Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) – процедура, за допомогою якої можна отримати клітини злоякісного утвору й оцінити їх способом мікроскопії. Тонку голку вводять через шкіру в підозріле новоутворення. Порівняно з біопсією цей метод дослідження є менш травматичним. Аспірацію клітин виконують за допомогою шприца, далі фіксують матеріал на скельці, фарбують його та досліджують мікроскопічно. Із матеріалу, отриманого в результаті ТАПБ, можна виділяти ДНК і РНК та проводити молекулярно-генетичне дослідження.

3 Відкрита біопсія з експрес-патологогістологічним дослідженням (ЕПГД) показана в разі неінформативності ТАПБ. Її застосування дозволяє верифікувати діагноз раку щитоподібної залози під час оперативного

втручання. Завдяки цьому методу можна змінювати лікувальну тактику в режимі реального часу, що мінімізує ризик повторного хірургічного втручання.

4 Визначення пухлинних маркерів:

– кальцитоніну – діагностичного та прогностичного онкомаркера медулярного раку щитоподібної залози. Крім того, підвищений рівень кальцитоніну внаслідок цієї злоякісної пухлини призводить до виникнення симптомів паранеопластичного синдрому: нудоти, блювання та діареї;

– раково-ембріонального антигену (СЕА) – діагностичного маркера, що належить до глікопротеїдів. Не є специфічним, тому його рівень може підвищуватися в пацієнтів із пухлинами шлунково-кишкового тракту, молочної залози, легенів і медулярним раком щитоподібної залози. У нормі виробляється в період ембріогенезу й зникає після народження дитини. Низькі концентрації цього маркера можуть виявлятися в крові активних курців.

5 Комп'ютерна томографія з контрастуванням.

6 Тс-99m-MIBI – радіофармпрепарат, що дозволяє виявляти радіоїоднечутливі метастази у хворих на папілярний рак щитоподібної залози.

7 Позитрон-емісійна томографія з 18F-фтордезоксиглюкозою. Цей метод ефективний для діагностики папілярного й недиференційованого раку щитоподібної залози. Дозволяє виявляти первинне пухлинне вогнище (за наявності раніше діагностованих метастазів), оцінювати ефективність проведеного лікування, досліджувати поширеність злоякісної пухлини, діагностувати рецидив (у разі підвищення рівнів пухлинних маркерів у сироватці крові), проводити диференціальну діагностику рецидиву пухлини та післяопераційних змін, визначати найбільш «агресивні» ділянки пухлини для планування її біопсії.

8 Радіоактивне йодне сканування. Сканування радіоактивного йоду може допомогти встановити діагноз злоякісної пухлини. Цей метод також призначають пацієнтам із діагностованим диференційованим (папілярним, фолікулярним або з клітин Hürthle) раком щитоподібної залози, щоб визначити ступінь поширеності процесу. Оскільки клітини медулярного раку щитоподібної залози не поглинають йоду, для пацієнтів зазначеної категорії його не використовують.

Для виконання тесту пацієнт ковтає невелику кількість радіоактивного йоду (I-131) у таблетках або препарат вводять внутрішньовенно. Згодом йод поглинає щитоподібна залоза (або її клітини в будь-якому місці тіла). Через кілька годин використовують спеціальну камеру, щоб побачити, де накопичився радіопрепарат. Аномальні ділянки щитоподібної залози, що мають меншу радіоактивність, ніж навколишні тканини, називаються

холодними вузлами, а ділянки, які поглинають більше радіації – гарячими вузлами. Останні зазвичай не є злоякісними, а холодні вузли можуть бути доброякісними або злоякісними. Оскільки і доброякісні, і злоякісні вузли можуть здаватися холодними, цей тест, проведений окремо, не дає можливості діагностувати раку щитоподібної залози без інших методів.

Після операції з приводу раку щитоподібної залози сканують радіоактивний йод по всьому тілу для виявлення можливого поширення процесу у віддалені органи. Оскільки будь-який йод, що є в організмі, може вплинути на цей тест, пацієнтам зазвичай радять уникати продуктів або ліків, які містять його, за кілька днів до сканування.

Радіоактивний йод також можна використовувати для лікування диференційованого раку щитоподібної залози, але в значно більших дозах.

Лікування. Лікувальна тактика залежить від гістологічного варіанта пухлини, її поширеності, статі й віку пацієнта та інших факторів.

Основним методом лікування пацієнтів, хворих на злоякісні новоутворення щитоподібної залози, є **хірургічний**. Виділяють такі різновиди оперативного втручання на щитоподібній залозі:

- *гемітиреоїдектомію* – повне видалення однієї з частин і перешийка залози;
- *субтотальну резекцію щитоподібної залози* – видалення обох частин та перешийка без паращитоподібних залоз.

Ці методи хірургічного втручання як монотерапію потрібно призначати пацієнтам із групи «низького ризику» (молодших за 55 років, із диференційованими формами раку, без метастазів).

Доповнення хірургічного лікування післяопераційною радіойодтерапією доцільне хворим із групи «проміжного ризику» (жінкам, молодших за 55 років, із диференційованими формами раку з регіонарними метастазами або чоловікам, старшим за 55 років, із диференційованими формами раку без метастазів).

Гранично-субтотальна тиреоїдектомія – майже повне видалення обох часті та пірамідального відростка залози. Залишкова тканина становить 2–3 г з обох сторін.

Тотальна тиреоїдектомія – повне видалення залози.

Зазначені хірургічні втручання проводять пацієнтам із групи «високого ризику» (старшим за 55 років, із низько- та недиференційованими гістологічними варіантами пухлини). У подальшому їх доповнюють променевою або радіойодтерапією.

Після операції можуть виникнути ускладнення, пов'язані з ушкодженням зворотного нерва, гіпотиреозом (необхідне призначення

замісної терапії), гіпопаратиреоїдизмом (дефіцит паратгормону призводить до гіпокальціємії), лімфорезою, кровотечею.

Радіойодтерапія – це лікування радіоактивним йодом, що є невід’ємною частиною протоколу комбінованого лікування переважної більшості диференційованих (папілярних, фолікулярних) форм раку щитоподібної залози в усьому світі. Лікування радіоактивним йодом I-131 переважно призначають у термін 4–6 тижнів після оперативного втручання. Принцип лікування базується на тому, що пухлинна тканина й метастази здані поглинати та утримувати радіоактивний йод. Радіоактивне випромінювання знищує тканину, що накопичила I-131. У цьому полягає сенс лікування радіоактивним йодом диференційованих форм раку щитоподібної залози. Дозу призначають індивідуально залежно від поширеності й агресивності злоякісної пухлини. Її вимірюють у мілікюрі. Радіоактивний йод, здебільшого, безпечний для пацієнтів з алергією на морепродукти або рентгеноконтрастні барвники.

Супресивна терапія L-тироксिन дозволяє стримувати стимуляцію тиреоцитів, що залишилися після оперативного лікування й радіойодтерапії. Її проводять значно більшими дозами, ніж замісну терапію. Найчастіше використовують левотироксин.

Дистанційну променево терапію призначають рідко, переважно в складі комбінованої й комплексної терапії диференційованих форм раку щитоподібної залози. Зазначений вид лікування доцільний за наявності пухлин, нечутливих до радіойодтерапії, або метастазування в лімфатичні вузли ший.

Хіміотерапію застосовують за наявності неоперабельної пухлини, рецидиву захворювання, в пацієнтів групи «високого ризику». Найчастіше додержуються схем, що передбачають препарати платини, доксорубіцин, вінкрестин, дакарбазин, циклофосфамід, стрептозоцин, доцетаксел, карбоплатин, паклітаксел та інші. Можливе поєднання дистанційної променевої терапії з хіміотерапією.

Таргетна терапія. Більшість пухлин щитоподібної залози (папілярний і фолікулярний рак) вдало лікують хірургічним методом та радіойодтерапією. Але іноді лікування неефективне. У такому разі показане використання таргетних препаратів – інгібіторів кінази. Дія сорафенібу й ленватинібу спрямована на блокування ангиогенезу, порушення мітозу та проліферації пухлинних клітин.

Віддалені метастази та/або неоперабельні медулярні карциноми лікують блокаторами тирозин-кінази, найбільш ефективними за даними певних клінічних випробувань.

У квітні 2011 року у США препарат вандетаніб був уперше затвердженом для лікування метастатичних неоперабельних медулярних карцином у дорослих. Аналогічним за механізмом дії є препарат кабозатиніб.

Дуже важливий пошук таргетного препарату для лікування анапластичного раку щитоподібної залози. У частини пацієнтів із зазначеною патологією виявляють мутацію гена BRAF, унаслідок якої пухлина здатна продукувати білки, що стимулюють її ріст. Дабрафеніб і траметиніб є лікарськими засобами, дія яких спрямована на пригнічення цих білків. Наведені препарати можна використовувати разом для лікування анапластичного раку щитоподібної залози, що має певний тип зміни гена BRAF та не може бути радикально видаленим хірургічним способом.

Ларотректиніб (Вітракві) – це препарат, дія якого спрямована на ген NTRK. Його використання доцільне при будь-якому поширеному раку щитоподібної залози з установленою мутацією гена NTRK.

Прогноз. Сприятливий у більшості (до 90 %) випадків диференційованих форм раку щитоподібної залози. Залежить від стадії й гістологічного варіанта пухлини. Залишається надзвичайно поганим для недиференційованих форм.

3 Рак стравоходу

Епідеміологія. Згідно з даними за 2019 рік захворюваність на рак стравоходу в Україні становила 4,3 на 100 тис. населення, а смертність – 3,3 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області 5,9 на 100 тис. населення, а смертність – 5,2 на 100 тис. населення. Зазначена нозологія найбільш поширена в Житомирській, Сумській, Хмельницькій областях. Чоловіки хворіють у 8 разів частіше за жінок.

Для раку стравоходу характерна виражена географічна варіабельність. Найвища захворюваність виявлена в Ірані (більше ніж 150 на 100 тис. населення), а також інших країнах Каспійського поясу (Туркменістані, Казахстані). Крім того, ця патологія поширена в Південній Америці й певних регіонах Африки.

Рак стравоходу посідає 7-ме місце у світовій структурі смертності від раку. Захворюваність дуже швидко зростає. Аденокарцинома та плоскоклітинний рак – два найбільш поширені гістологічні підтипи. Якщо раніше в усьому світі переважав плоскоклітинний варіант пухлин, то впродовж останніх 30 років у Західній Європі й Північній Америці вдвічі зросла кількість аденокарцином.

Рак стравоходу поширений у країнах, що розвиваються. У такому разі його домінуючим гістологічним варіантом є плоскоклітинний рак, у той час як аденокарцинома частіше виникає в жителів індустріально розвинених країн. Показники захворюваності на рак стравоходу близькі до показників смертності через максимально несприятливий прогноз.

Етіологія. Частота виникнення раку стравоходу залежить від особливостей харчування й способу життя. До факторів, що можуть сприяти розвитку цієї патології, належать вживання гострої, гарячої, важкої для засвоювання їжі з недостатнім вмістом мікроелементів (міді, заліза, цинку), а також вітамінів групи А та В. У декількох рандомізованих клінічних дослідженнях було доведено, що недостатність свіжих овочів і фруктів у раціоні є однією з причин розвитку раку стравоходу. Для багатьох азіатських країн традиційним є вживання дуже гарячих напоїв, а також маринуваних овочів. Це призводить до хронічної травматизації стінки стравоходу, появи опіків, запалення й плоскоклітинного раку в майбутньому. За останніми даними червоне м'ясо та продукти переробленого м'яса на 57 % підвищують ризик розвитку раку стравоходу, а міцні спиртні напої й тютюнопаління – у 3–7 разів. Водночас спостерігається дозозалежний ефект.

Нещодавно було доведено, що вірус папіломи людини (16-й і 18-й типи) є біологічним канцерогеном, здатним спричиняти рак стравоходу.

Незначну частину в структурі несприятливих факторів мають уроджені аномалії, такі як синдром Пламмера – Вінсона (атрофія слизових оболонок, дисфагія, гіпохлоргідрія, залізодефіцитна анемія) та тилоз (гіперкератоз долонь і стоп).

Вищий ризик розвитку раку стравоходу мають особи із сімейним анамнезом. Мутація, що може призводити до цього захворювання, доведена у восьми генах: TP53, RB1, CDKN2A, PIC3CA, NOTCH1, NFE2L2, ADAM29, FAM135D.

До передракових станів належать езофагіт, рубцеві стриктури, виразки, поліпи й стравохід Баретта. Особливе місце посідають дисплазії, на основі яких виникає рак.

Стравохід Баретта – це облігатний передрак. Цей стан спричинений метапластичним заміщенням плоского епітелію стравоходу залозистим, із формуванням структур, що відповідають слизовій шлунка. Нерідко спостерігаються явища кишкової метаплазії. Ризик злоякісної трансформації становить більше ніж 50 %. Стравохід Баретта виникає у 20 % хворих із гастроезофагеальним рефлюксом. Високий ризик мають пацієнти з грижею стравохідного отвору діафрагми. Майже всі аденокарциноми розвиваються зі стравоходу Баретта.

Анатомічні відділи стравоходу

1 Шийний відділ: починається від рівня нижнього краю перснеподібного хряща й закінчується на рівні входу в грудну порожнину, приблизно 18 см від лінії передніх різців.

2 Внутрішньогрудний відділ:

а) верхня грудна частина розміщена від входу в грудну порожнину до рівня біфуркації трахеї, приблизно 26 см від передніх різців;

б) середня грудна частина займає верхню половину дистанції між біфуркацією трахеї та стравохідно-шлунковим переходом, дистальна межа – близько 32 см від верхніх різців;

в) нижня частина стравоходу має довжину 8 см і займає нижню половину дистанції між біфуркацією трахеї та стравохідно-шлунковим переходом, дистальна межа – близько 40 см від верхніх різців.

Типи росту злоякісних пухлин стравоходу

1 Екзофітний, або вузловий, рак спостерігається в 60 % випадків. На початкових стадіях розвитку пухлина інфільтрує слизову оболонку й підслизовий шар. Під час езофагоскопії помітна слабо забарвлена ділянка стінки стравоходу. Поверхня пухлини зерниста, іноді з крапковими крововиливами. Слизова оболонка без виразок, але ригідна та погано зміщується. Більші вузли нагадують цвітну капусту. Іноді поверхня пухлини виразкується й кровоточить. Переважають крововиливи в пухлину та навколишню слизову оболонку. У давніших випадках вузол набирає форми блюдця з розпадом і виразкою в центрі, має валоподібне підвищення зі сторін. Гістологічно частіше виявляють плоскоклітинний рак. У подальшому ці стають менш диференційованими за будовою.

2 Ендофітний, або виразковий, рак становить 30 % випадків раку стравоходу. На ранній стадії має вигляд білястого плоского вузла, розміщеного в товщі слизового й підслизового шарів. Вузол швидко виразкується: краї виразки роз'їдені, пагорбкуваті, її дно нерівне, вона легко кровоточить. За цієї форми рано настає дисфагія, тому що пухлина швидко поширюється циркулярно. Гістологічно виявляють плоскоклітинний рак без ороговіння або з ороговінням і розпадом, виразкою й запальною інфільтрацією.

3 Склерозивна (циркулярна) форма спостерігається в 10 % випадків. Пухлина розвивається на слизовій оболонці та повільно росте в циркулярному напрямі. Спостерігається інфільтрація слизової й м'язової оболонок стравоходу клітинами пухлини. Виразка утворюється пізно та є наслідком

вторинного езофагіту. Проростання середостіння й метастазування також пізні. Мікроскопічно пухлина має будову плоскоклітинного раку з ороговінням або базальноклітинного раку зі значним розростанням фіброзної стромы, тобто подібна до шкіри.

4 Рак кардії (зокрема, аденокарцинома) росте знизу вгору, поширюється в підслизовому шарі.

Типи росту раку стравоходу не завжди є чітко окресленими. Трапляються змішані варіанти з екзофітно-ендофітним ростом пухлини.

Шляхи поширення раку стравоходу

1 Місцевий – проростання стінки стравоходу з уростанням в навколишні органи та структури (гортань, трахею, бронхи, поворотні гортанні нерви, перикард, магістральні судини, серце).

2 Лімфогенний – дуже важливий шлях поширення. Рак стравоходу має високий потенціал лімфогенного метастазування, що пов'язано з особливостями лімфатичного апарату стравоходу. Доведено, що в разі проростання пухлини в підслизовий шар у 40 % пацієнтів діагностують метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, а в разі ураження м'язового – у 80 %. За локалізації пухлини в середньо- й верхньогрудному відділах стравоходу найбільш часто вона уражає лімфатичні вузли надключичної ділянки та середостіння. Метастази в заочеревинних і перигастральних лімфатичних вузлах характерні для пухлин нижньогрудного відділу. Проте через особливості будови інтрамуральної лімфатичної сітки за будь-якого рівня ураження стравоходу метастази можуть виявляти в найрізноманітніших групах лімфатичних колекторів. З огляду на це їх називають «метастазами, що стрибають» (skip metastasis).

3 Гематогенний – характерне метастазування у віддалені внутрішні органи: печінку, нирки, надниркові залози, кістки, легені та інші.

Клінічні симптоми. Симптоматику раку стравоходу можна поділити на зазначені далі групи.

1 Загальні симптоми, типові при хронічних захворюваннях та ураженнях злоякісними пухлинами, зокрема раком стравоходу:

- загальна слабкість;
- швидка втомлюваність;
- зниження апетиту;
- схуднення;
- втрата інтересу до того, що відбувається навколо;
- роздратування та ін.

2 Симптоми захворювань органів грудної порожнини:

- тупий біль у грудях або спині;
- задишка після їди;
- тахікардія після їди;
- зміна тембру голосу та ін.

3 Симптоми безпосереднього ураження стравоходу (найважливіші в діагностиці раку стравоходу):

- дисфагія;
- підвищена саливація;
- біль під час ковтання (особливо твердої їжі);
- відчуття «дряпання» за грудниною;
- запах із рота й неприємний присмак;
- нудота;
- зригування.

Здебільшого першим та основним симптомом раку стравоходу є дисфагія. Виділяють її чотири ступені: порушення ковтання твердої їжі; напіврідкої їжі; рідини; повна дисфагія – абсолютна обтурація просвіту стравоходу. Часто порушення ковтання супроводжується гіперсаливацією.

Із часом можуть з'явитися біль за грудниною та в міжлопатковій ділянці, не пов'язані з уживанням їжі, а також захриплість голосу (через проростання в поворотний гортанний нерв). Як наслідок проростання пухлини за межі органа виникають симптоми, пов'язані з формуванням злоякісної стравохідної нориці. У термінальній фазі захворювання приєднуються симптоми метастатичного процесу в інших органах (легенях, кістках, печінці та ін.).

Діагностика раку стравоходу

1 Рентгенографія стравоходу та шлунка. Доцільним є виконання рентгеноскопії й рентгенографії в прямій та двох косих проєкціях у вертикальному положенні з використанням сульфату барію. Це дослідження дозволяє виявити ураження стінки стравоходу й визначити його протяжність, рівень і ступінь обтурації просвіту (рис. 3.1).

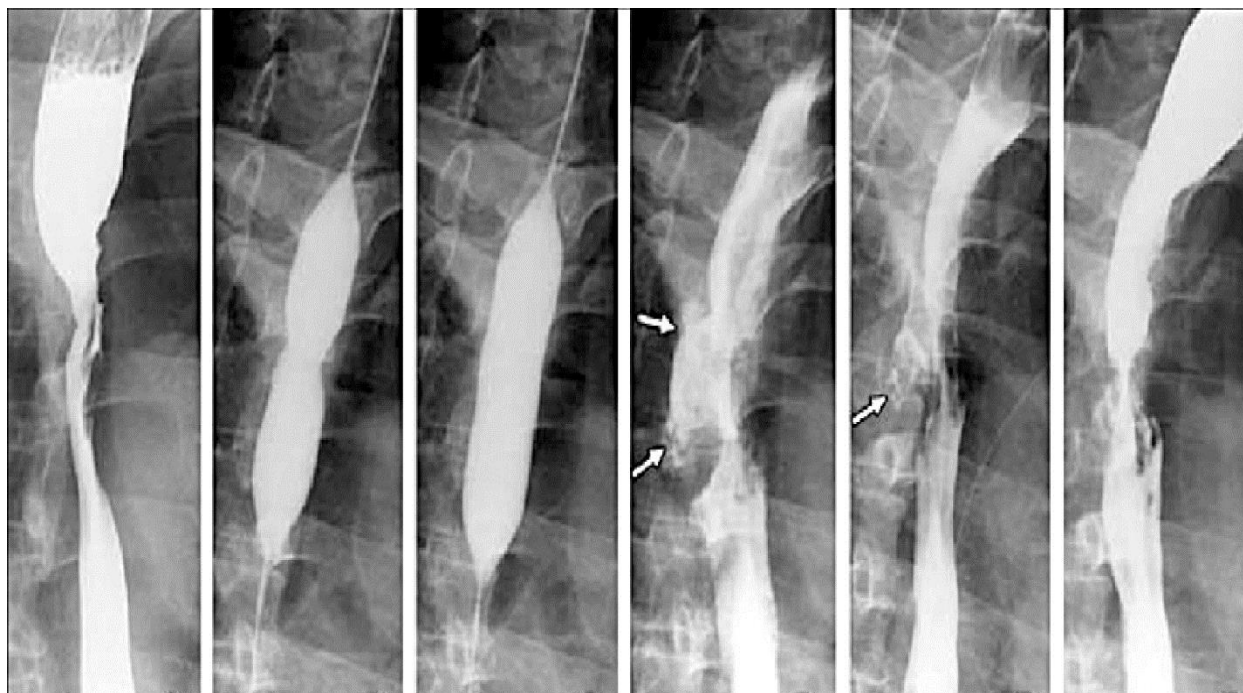


Рисунок 3.1 – Рентгенографія у вертикальному положенні з використанням сульфату барію

2 Ендоскопічне дослідження стравоходу й шлунка, метою якого є виконання біопсії, виявлення рівня та протяжності ураження стравоходу, встановлення проксимальних меж від верхніх різців і ступеня поширення на глотку, гортань, шлунок (рис. 3.2).

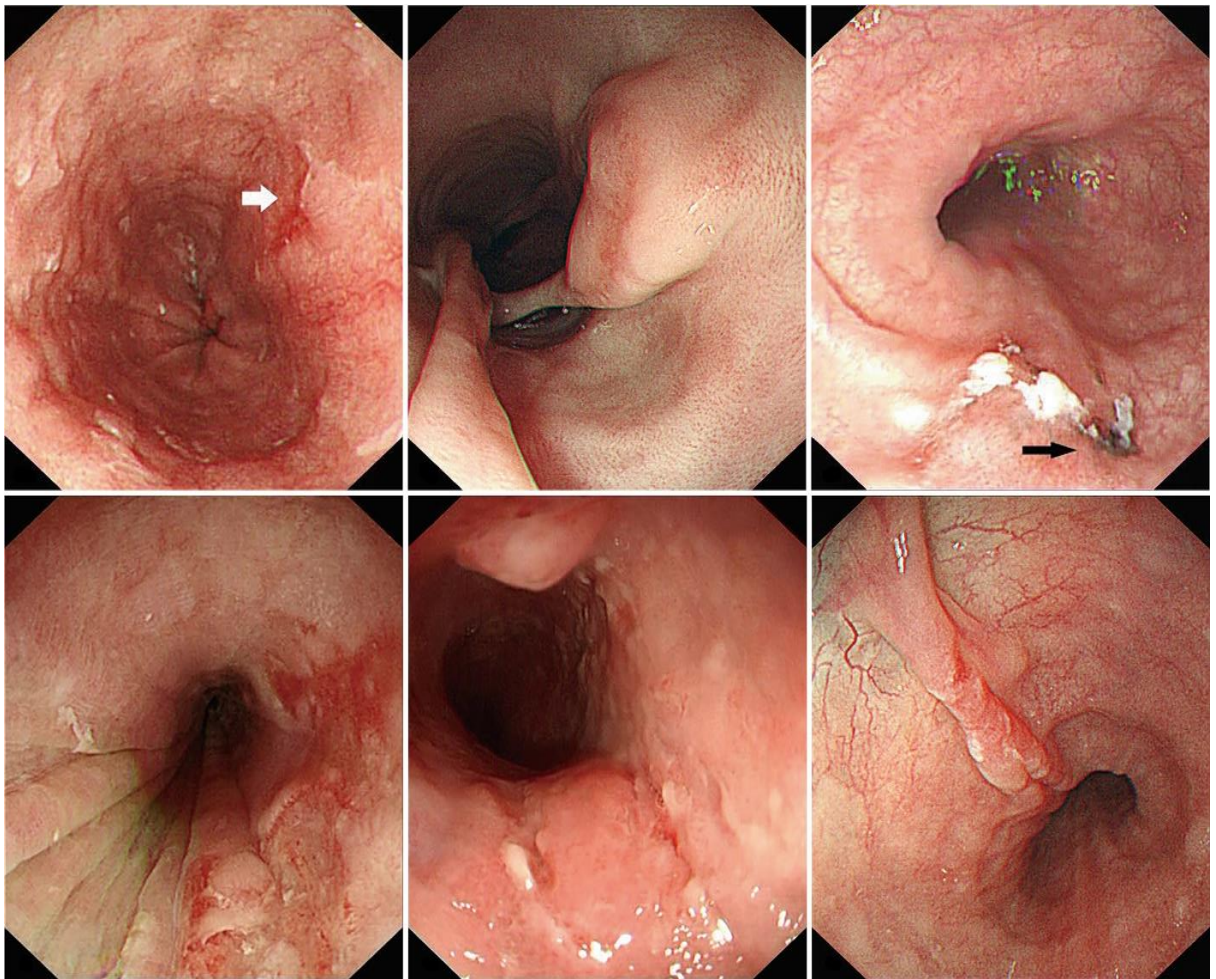


Рисунок 3.2 – Ендоскопічне дослідження пацієнта з пухлиною стравоходу

3 Ендоскопічне дослідження трахеобронхіального дерева показане для встановлення зв'язку між первинною пухлиною й нижніми відділами повітроносних шляхів – стиснення трахеї та бронхів зовні й проростання пухлини в слизову оболонку зазначених структур.

4 Ультразвукову діагностику органів черевної порожнини, заочеревинного простору та шийно-надключичних зон проводять для виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів і віддалених метастазів.

5 Рентгенівська комп'ютерна й магнітно-резонансна томографії дозволяють виявити поширення раку стравоходу на сусідні анатомічні структури, діагностувати метастатичне ураження шийних, медіастинальних лімфатичних вузлів, легенів.

6 Завданнями внутрішньопорожнинної ехографії (ендосонографії) є оцінювання глибини інвазії пухлиною стінки стравоходу, а також стану параезофагеальних і перигастральних лімфатичних вузлів.

7 Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) – метод діагностики, що базується на використанні радіофармпрепаратів, які мають мітку з

ультракороткоживучих радіонуклідів. Її застосовують для встановлення стадії захворювання, виявлення рецидиву, планування тактики лікування.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

Регіонарними лімфатичними вузлами шийного відділу стравоходу є шийні лімфатичні вузли, зокрема надключичні; для внутрішньогрудного відділу – лімфатичні вузли середостіння, перигастральні, крім черевних лімфатичних вузлів.

T – первинна пухлина:

- TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;
- TO – первинну пухлину не можливо визначити;
- Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);
- T1 – пухлина інфільтрує стінку стравоходу до підслизового шару;
- T1a – пухлина інфільтрує власну або м'язову пластинку слизової оболонки;
- T1b – пухлина інфільтрує підслизовий шар;
- T2 – пухлина інфільтрує стінку стравоходу до м'язового шару;
- T3 – пухлина інфільтрує стінку стравоходу до адвентиції;
- T4 – пухлина поширюється на сусідні структури;
- T4a – пухлина поширюється в плевру, перикард, непарну вену, очеревину або діафрагму;
- T4b – пухлина поширюється в сусідні структури, такі як аорта, хребет або трахея.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

- NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;
- N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;
- N1 – ураження метастазами 1–2 регіонарних лімфатичних вузлів;
- N2 – ураження метастазами 3–6 регіонарних лімфатичних вузлів;
- N3 – ураження метастазами більше ніж 7 регіонарних лімфатичних вузлів.

M – віддалені метастази:

- MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;
- MO – немає ознак віддалених метастазів;
- M1 – є віддалені метастази.

Таблиця 3.1 – Стадії раку стравоходу

Плоскоклітинні пухлини			
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0, N1	M0
Стадія II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадія IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Будь-яка T	N3	M0
Стадія IV B	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
Аденокарциноми			
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IIА	T1	N1	M0
Стадія IIВ	T2	N0	M0
Стадія III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
Стадія IVA	T1–T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0
	Будь-яка T	N3	M0
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Лікування. До основних методів лікування хворих на рак грудного відділу стравоходу належать: хірургічний, променева та хіміопроменева терапія, комбіноване лікування (ад'ювантна й неоад'ювантна хіміо- та хіміопроменева терапія), паліативні й хірургічні втручання (гастро- або єюностомія та операції стравохідного шунтування), симптоматичні ендоскопічні втручання (транстуморальна інтубація, встановлення стента й лазерна реканалізація просвіту стравоходу).

У лікуванні пухлин шийного відділу стравоходу переважають консервативні методи – променева та хіміопроменева терапія.

Неоад'ювантна терапія

Доведеним є сприятливий вплив неоад'ювантної хіміо- й променевої терапії на довгострокову виживаність пацієнтів. Проте кількість пацієнтів, яка адекватно реагує на них, залишається порівняно низькою. Вважають, що неоад'ювантне лікування частково ефективне для 40–60 % хворих, а повна відповідь на нього спостерігається лише у 10 %. Крім того, хіміотерапія супроводжується ризиками серйозної токсичності. Загальновідомими наслідками є нудота, випадання волосся, блювання, невропатичний біль та інші, а більш тяжкими – тимчасова або постійна серцева, ниркова й гематологічна токсичність. Незважаючи на те що нині лікарі вдало попереджають й ліквідують наслідки хіміотерапевтичного лікування, все ще неможливо точно передбачити, як пацієнти реагуватимуть на терапію.

Хворі, які не реагують на неоад'ювантну терапію, зазнають впливу зайвої токсичності. У такій ситуації лікування малоефективне, а оперативне втручання відтермінують, що зменшує шанси на повну резекцію пухлини. Пацієнти, які не мали позитивної відповіді на хіміотерапію, порівняно з пацієнтами, яких лікували лише хірургічно (тобто первинною езофагектомією без неоад'ювантної терапії) не мають істотних відмінностей у загальній виживаності. Результати виживаності деяких пацієнтів навіть погіршуються. Крім того, токсичність терапії може негативно впливати на хірургічні результати.

Хірургічне лікування

Радикальні операції проводять у разі I, II, III стадій середньої й нижньої третин грудного та абдомінального відділів стравоходу.

Операції Гарлока і Льюїса – одномоментні хірургічні втручання із заміщенням видаленої частини стравоходу шлунком. Операцію Гарлока виконують у разі локалізації пухлини в нижній третині стравоходу й кардіоезофагеальній ділянці, а операцію Льюїса – в середній третині стравоходу.

Найбільш оптимальною, онкологічно виправданою та функціональною є ізоперистальтична пластика стравоходу широким стеблом шлунка з резекцією кардіального відділу й малої кривини до рівня 5-ї гілки лівої шлункової артерії. Такий об'єм резекції шлунку потрібний для видалення регіонарних лімфатичних вузлів паракардіальної групи та малого сальника. Завдяки цьому прийому також досягають збільшення довжини трансплантата. Після мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером його апікальний кінець легко переміщують у купол плевральної порожнини й навіть на шию (рис. 3.3).

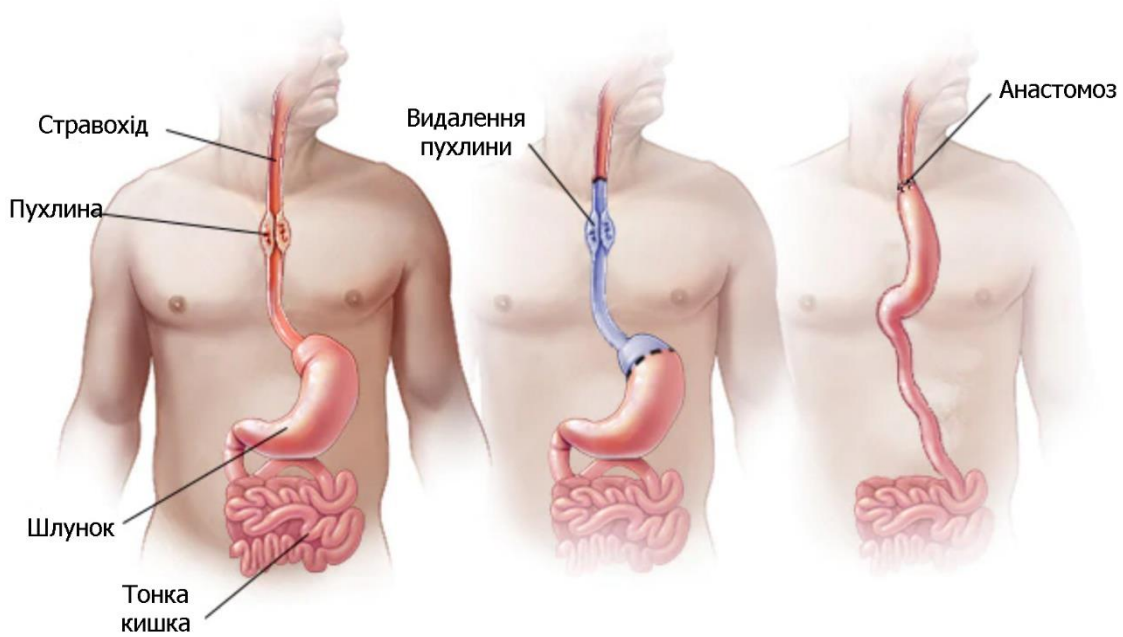


Рисунок 3.3 – Хірургічне лікування раку стравоходу

Операція Добромислова – Торека (зараз майже не застосовують) передбачає екстирпацію стравоходу з його подальшою пластикою за два етапи:

- 1) екстирпація стравоходу з виведенням езофагостоми на шию та накладенням гастростоми;
- 2) заміщення видаленого стравоходу кишковим або шлунковим трансплантатом.

Пластика стравоходу ізоперистальтичною трубкою з великої кривини шлунка є менш безпечним і функціональним варіантом. Езофагопластику сегментом товстої кишки при раку стравоходу рекомендовано призначити пацієнтам після резекції шлунка, гастректомії чи невдалої гастростомії в анамнезі.

На сьогодні використовують такі **оперативні доступи**:

- комбінований за Льюїсом (лапаротомний і правобічний торакотомний);
- комбінований за Льюїсом із додатковим шийним комірцевоподібним розрізом;
- лівобічний косий лапароторакотомний за Осавом – Гарлоком із резекцією реберної дуги й S-подібною діафрагмотомією;
- передньочеревний, або транسخіатальний, або абдоміноцервікальний.

Найбільш оптимальним потрібно визнати комбінований лапаротомний і правобічний торакотомний доступ за Льюїсом, що за необхідності можна

доповнити шийним розрізом. Зазначені доступи дозволяють безпечно мобілізувати грудний відділ стравоходу, повністю виконати медіастинальну лімфодисекцію, за потреби провести резекцію сусідніх органів, зберегти легеневі гілки блукаючого нерва, а також сформувати надійний стравохідний анастомоз у верхній апертурі грудної клітки.

Резекція стравоходу з доступу Осава – Гарлока виправдана в разі місцево поширеної пухлини цієї локалізації з підозрою на тісний зв'язок із сусідніми життєво важливими структурами, такими як нижня порожниста вена, ліва легеня, аорта. Водночас операція здебільшого має паліативний характер і призначена для відновлення пасажу їжі шлунково-кишковим трактом.

Для зменшення травматизму, що виникає після відкритої трансторакальної езофагектомії, розроблені малоінвазивні хірургічні втручання, такі як транسخіатальна езофагектомія й мінімально інвазивна езофагектомія. У рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали трансторакальну та транسخіатальну езофагектомії. Було доведено, що остання має нижчий рівень ускладнень. Проте через транسخіатальний доступ неможливо повністю видалити лімфатичних вузлів, зокрема верхніх медіастинальних.

Приблизно 30 % метастатичних лімфовузлів у хворих на рак дистального відділу стравоходу або шлунково-стравохідного з'єднання розміщені у верхньому середостінні. Транسخіатальний доступ не дозволяє видалити цих вузлів, що призводить до погіршення виживаності пацієнтів порівняно з хворими, яким проведена трансторакальна езофагектомія. Інші дослідження дають не такі однозначні результати, не чітко демонструючи перевагу трансторакального доступу.

Мінімально інвазивна езофагектомія дає можливість зменшити втрату крові під час операції й імовірність розвитку ускладнень. Проте звичайна ендоскопічна хірургія має важливі обмеження, такі як двовимірний вигляд, громіздка координація рукою – оком та обмежений ступінь вільності завдяки стрижневим негнучким інструментам. Робототехнічні системи були розробленими, щоб зняти ці обмеження. Під час езофагектомії робототехнічна платформа дозволяє хірургові виконувати точну медіастинальну дисекцію. Частина стравоходу видаляють одним блоком разом із навколишнім середостінним жиром і лімфатичними вузлами.

У цьому конкретному аспекті робототехнічний доступ є найкращим порівняно з відкритою торакотомією або іншими методами. Робот-асистована торакоскопічна езофагектомія в поєднанні з лапароскопією забезпечує достатню онкологічну резекцію й пов'язана з низькою втратою крові.

Критерії радикальності оперативного втручання

1 Видалення первинної пухлини з резекцією достатньої ділянки незміненої стінки стравоходу та шлунка (від краю пухлини проксимально відступають не менше ніж на 8 см, дистально – не менше ніж на 5 см).

2 Виконання розширеної двозональної лімфодисекції (з лімфаденектомією у верхньому середостінні справа).

3 Відсутність спаяності стравоходу в ділянці пухлини з анатомічними структурами середостіння.

4 Відсутність віддалених метастазів.

Критерії паліативності хірургічного втручання

1 Метастатичне ураження восьми і більше лімфатичних вузлів.

2 Проростання стінки стравоходу з поширенням на сусідні структури й клітковину.

3 Ураження двох анатомічних зон регіонарного метастазування.

4 Проростання капсули лімфатичного вузла.

5 Інвазія лімфатичних судин.

6 Інвазія кровоносних судин.

7 Наявність віддалених метастазів.

У разі IV стадії застосовують **паліативні операції** – гастростомію та єюностомію. Вони спричиняють значні косметичні дефекти та внеможливають соціальну адаптацію пацієнта. У спеціалізованих клініках виконують операції стравохідного шунтування, під час яких стравохід пересікають над пухлиною й формують анастомоз із фундальним відділом мобілізованого шлунка.

До симптоматичних ендоскопічних втручань належать реканалізація просвіту стравоходу способом електролазерокоагуляції пухлини, транстуморальна ендоскопічна інтубація стравоходу, встановлення нітінолових, металічних із поліуретановим покриттям, полівінілхлоридних та інших стентів. Жоден із цих методів не є універсальним, усі мають протипоказання.

Променеву терапію як самостійне лікування застосовують більшості хворих на рак шийного й верхньої третини грудного відділів за наявності протипоказань до хірургічного лікування або в разі відмови хворого від операції.

На ранніх стадіях захворювання променева терапія дозою 50–60 Гр може покращити 5-річну виживаність до 6 %. Збільшення сумарної дози опромінення до більшої за 70 Гр загрожує променевими ушкодженнями та є небезпечним. Результати 5-річної виживаності пацієнтів після проведення хіміопроменевої терапії також невтішні (не перевищують 10 %).

Хіміотерапія раку стравоходу майже неефективна. Ад'ювантна хіміотерапія не покращає віддалених результатів лікування хворих. Як неоад'ювантна терапія можливе використання блеоміцину, 5-ФУ, сполук платини, мітоміцину, лейковорину. У певних працях доведена ефективність внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії.

Прогноз несприятливий. Незважаючи на появу повних варіантів лікування, кожен рік усе більше пацієнтів помирають від раку стравоходу через постійно зростаючу захворюваність.

Поганий прогноз пов'язаний із поширенням захворювання лімфатичним і гематогенним шляхом вже на ранніх стадіях. Пухлина зазвичай агресивна й схильна до інвазивного росту. Рак стравоходу може поширюватися на життєво важливі органи, безпосередньо близькі до стравоходу, такі як плевра, трахея та перикард.

Отже, пухлини стравоходу часто діагностують на запізненій стадії. Як наслідок терапевтичні заходи обмежують паліативним лікуванням, що призводить до низького загального рівня виживання хворих.

4 Рак шлунка

Епідеміологія. Рак шлунка (РШ) займає друге місце у світі в структурі злоякісних новоутворень і поступається лише раку легень. Проте за останні 50 років захворюваність на нього має чітку тенденцію до зниження за рахунок дистальних локалізацій, спричинених інфікуванням *Helicobacter pylori*. Частота проксимальних раків шлунка, навпаки, збільшилася, що може бути зумовлено підвищенням показників захворюваності на стравохід Баретта.

Найвищі показники смертності від раку шлунка були зареєстрованими в Китаї, Японії, Кореї, Монголії, Росії, Білорусі, Казахстані, Киргизії, Таджикистані. В Україні питома вага цієї патології в структурі смертності від злоякісних патологій становить 10,1 % для чоловіків та 7,7 % для жінок. Максимальний показник смертності від раку шлунка жіночого населення в Киргизстані, Казахстані, Таджикистані, Білорусі, Росії й державах Східної Азії; мінімальні – у Франції, Австралії, Північній Америці. Незважаючи на систематичне багаторічне зниження захворюваності та смертності від раку шлунка, для багатьох країн ця патологія залишається однією з найбільш важливих медичних і соціальних проблем.

Більше ніж 85 % хворих на рак шлунка старші за 40 років. Чоловіки хворіють в 1,7 раза частіше за жінок. Середній вік хворих – 65 років (від 40 років до 70 років).

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 19,5 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 14,0 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 32,0 на 100 тис. населення, а смертність – 20,7 на 100 тис. населення.

Етіологія. Розвиток раку шлунка може бути зумовленим багатьма причинами. Одним із важливих етіологічних факторів є аліментарний, зокрема, вживання надмірно солоної, копченої їжі, нестача вітамінів А, Е, високий вміст нітратів і гербіцидів у воді. Анаеробні бактерії, що колонізують атрофовану слизову оболонку шлунка, сприяють перетворенню нітритів та нітратів на нітрозаміни, які є канцерогенами.

Генетичні фактори відіграють значну роль у виникненні раку шлунка. Прикладом спадкової пухлини є родина Бонапартів: Наполеон, його батько Чарльз, дід Джозеф, а також декілька їх нащадків померли від раку шлунка. Пацієнти зі спадковим неполіпозним колоректальним раком (синдромом Лінча II) мають найвищий ризик розвитку раку шлунка. Ризик розвитку захворювання в найближчих родичів хворих удвічі – втричі більший. Про достовірність генетики свідчить і висока частота дифузного типу раку в пацієнтів із групою крові А (II).

Тютюнопаління в чотири рази підвищує захворюваність на РШ. Солоні продукти здатні дещо збільшувати ризик захворювання. Вживання свіжих овочів і фруктів, а також охолодження харчових продуктів та покращання способів їх консервування знижує ймовірність розвитку РШ на 30 %.

У розвитку захворювання також відіграє роль нестача кобальту, магнію й надлишок цинку, міді в ґрунті.

Був доведеним вплив *Helicobacter pylori* на етіологію раку шлунка. Інфікування цією бактерією в 3–6 разів збільшує ймовірність виникнення пухлини, особливо з локалізацією в пілоричному відділі.

Міжнародним Агентством із вивчення раку *H. pylori* визнана канцерогеном першого порядку, тобто зв'язок із розвитком пухлини вважають доведеним. Більшість дослідників стверджують, що ця бактерія призводить до атрофічного гастриту, кишкової метаплазії, дисплазії та ін. В Україні, за різними даними, 70 % населення є інфікованими, але лише в незначній частині з них розвивається злоякісний процес. Пояснити це можна індивідуальними особливостями імунітету людини й харчування, станом локальних факторів захисту шлунка, наявністю чи відсутністю шкідливих звичок (алкоголізму, паління), різновидами штамів *H. pylori*, що можуть продукувати різні за агресивністю медіатори запалення.

Іншим інфекційним агентом, виявленим при РШ, є вірус Епштейна – Барр (EBV). Ним інфіковані понад 90 % населення. Вагомим доказом

патогенетичної ролі EBV у виникненні певних морфологічних форм РШ стало виявлення вірусних маркерів (m РНК EBER-1) у 80–100 % пухлинних клітин цих хворих, а також демонстрація моноклональної інтеграції геному в клітинах пухлини. У Японії EBV-асоційована форма РШ трапляється в 7 % випадків, у США – в 16 %, у Росії – в 9 %. Хоча EBV-позитивні зразки виявили серед різних гістологічних типів РШ, найвищий відсоток таких пухлин при недиференційованому раку. Проте даних для підтвердження зв'язку EBV із РШ недостатньо.

Патогенез РШ складний і здебільшого не вивчений. При диференційованих формах основні генетичні порушення виявлені в зміні експресії генів: p 53 (40 %), k-ras (10 %), c-erb B2 (20 %), c-met (11 %), APC, E-cadherin, а при низькодиференційованих аденокарциномах – k-sam, а також E-cadherin.

Більшість дослідників переконані, що гістогенез РШ може розвиватися за двома напрямками. Перший схематично можна репрезентувати так: тривала дія (більше ніж 20 років) на нормальну слизову факторів довкілля, харчування, й насамперед *Helicobacter pylori* призводить до атрофічного гастриту. Останній або через кишкову метаплазію, дисплазію, диференційовану карциному, або через неметапластичну атрофію слизової оболонки та низькодиференційовану аденокарциному спричиняє інвазивний рак і метастазування. Зазначений тип гістогенезу частіше спостерігається в літніх людей та не пов'язаний зі спадковим фактором.

Другий тип гістогенезу припускає наявність мультипотентної проліферативної клітини шийкової зони, що розвивається або в карциноїд, або через диференційовану аденокарциному в ряд злякисних новоутворень: муцинозну («слизову») аденокарциному, низькодиференційовану аденокарциному, перснеподібноклітинний рак, ендокриноклітинну карциному, AFP (а-фетопродукувальний) рак. Наведений тип гістогенезу частіше діагностують без попереднього гастриту в молодих пацієнтів.

Фактори ризику та передракові захворювання. Передракові стани слизової шлунка, що за відповідних умов можуть призвести до виникнення злякисної пухлини, такі: хронічні гастрити, хронічні виразки, поліпи, оперований шлунок.

Передракові зміни – гістологічно підтверджені зміни слизової шлунка, що свідчать про процес злякисного переродження (дисплазію різного ступеня).

До місцевих передракових захворювань належать:

1) резектований шлунок – дистальна резекція шлунка асоціюється з високим ризиком появи раку шлунка. Захворювання виникає через

20–30 років після оперативного втручання, тому що потрібний час для розвитку кишкової метаплазії, дисплазії й раку внаслідок впливу тривалої ахлоргідрії та ентерогастрального рефлексу після резекції шлунка;

2) атрофічний (анацидний) гастрит (із дисплазією епітелію) – малігнізація відбувається в 13 % випадків;

3) гіперпластичний гастрит (хвороба Менетріє) – малігнізується у 8–40 % випадків;

5) аденоматозні поліпи: поодинокі – вірогідність розвитку рака 60 %, множинні – 100 %;

б) перніціозна анемія підвищує ризик захворюваності втричі, що зумовлено тривалим зниженням кислотності шлункового соку, гіпергастринемією й нейроендокринною гіперплазією. Злоякісне переродження спостерігається в 10–20 % пацієнтів;

7) хронічна кальозна виразка шлунка, особливо в осіб похилого віку, потрібно розглядати як потенційний передрак.

Морфологічно передракові стани характеризуються проліферативними змінами в епітелії з порушенням дозрівання клітин, що називаються дисплазією.

Патологічна анатомія й морфологія раку шлунка. Найчастіше застосовуваною класифікацією раку шлунка за макроскопічною формою росту є зазначена далі класифікація за Vogmann (1926 р.).

I Поліпоїдний рак – солітарна пухлина впирається в просвіт шлунка, добре відмежована від здорових тканин, не має виразок. Трапляється в 5 % випадків раку шлунка. Прогноз порівняно сприятливий.

II Виразкова карцинома, або «рак-виразка», – виразковий рак із блюдцеподібно піднятими й чітко окресленими краями. Візуально слабо відрізняється від виразки шлунка, для достовірної диференціальної діагностики необхідне гістологічне дослідження, бажано з кількох ділянок виразки. Протікання переважно доброякісне. Зазначена патологія становить 35 % випадків.

III Виразково-інфільтративна карцинома з піднятими краями й частковим інфільтративним проростанням глибоких шарів шлунка без чіткого відмежування від здорових тканин. Характеризується раннім метастазуванням.

IV Дифузно-інфільтративний рак (скір) – новоутворення, що росте ендоефітно, інфільтруючи підслизовий шар, захоплює значну ділянку шлунка. Макроскопічно погано діагностується під час гастроскопії. Дифузне проростання стінки шлунка часто призводить до порушення його моторики та виникнення відповідних диспептичних скарг.

V Рак, що неможливо класифікувати, – поєднує в собі ознаки наведених вище типів пухлини.

Останні дві форми раку протікають особливо агресивно, дуже рано метастазують і мають надзвичайно поганий прогноз.

Найчастіше пухлина поширюється в проксимальному напрямі, рідше – в дистальному, блокуючи шляхи лімфовідтоку.

Основні способи метастазування: лімфогенний, гематогенний, імплантаційний, змішаний.

Поширення по лімфатичних шляхах найбільш часте – в 45–55 % оперованих хворих. Прикладами цього виду метастазування є метастази Вірхова (у надключичні лімфовузли зліва), Айріша (в пахвові лімфовузли) та Крукенберга (в яєчники), що свідчать про ураження парааортального лімфатичного колектора.

Наслідками імплантаційного метастазування є карциноматоз очеревини (міліарний або просоподібний карциноз), злоякісний асцит, ураження очеревини прямокишково-маткового заглиблення (метастаз Шніцлера) та пупка (метастаз сестри Мері Джозеф).

Гематогенні метастази найчастіше уражають печінку, кістки, надниркові залози, яєчники, легені.

Гістологічна класифікація раку шлунка (ВООЗ)

1 Аденокарцинома (залозистий рак):

- папілярна;
- тубулярна;
- муциозна.

Кожен тип поділяють за ступенем диференціації на високо-, помірно- й низькодиференційовану аденокарциному.

- 2 Перснеподібноклітинний рак.
- 3 Залозисто-плоскоклітинний рак.
- 4 Плоскоклітинний рак.
- 5 Дрібноклітинний рак.
- 6 Недиференційований рак.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

T0 – первинну пухлину неможливо визначити;

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ): інтраепітеліальна пухлина без ураження власної пластинки слизової оболонки, дисплазія високого ступеня;

T1 – пухлина інфільтрує власну й м'язову пластинки слизової оболонки чи підслизову основу;

T1a – пухлина інфільтрує власну й м'язову пластинки слизової оболонки;

T1b – пухлина інфільтрує підслизову основу;

T2 – пухлина інфільтрує м'язову оболонку;

T3 – пухлина інфільтрує субсерозну оболонку;

T4 – пухлина проростає серозну оболонку (вісцеральну очеревину) або поширюється на сусідні структури;

T4a – пухлина проростає серозну оболонку;

T4b – пухлина поширюється на сусідні структури (селезінку, поперечну ободову кишку, печінку, діафрагму, підшлункову залозу, черевну стінку, надниркові залози, нирки, тонку кишку та заочеревинний простір).

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в 1–2 регіонарних лімфатичних вузлах;

N2 – метастази в 3–6 регіонарних лімфатичних вузлах;

N3 – метастази в 7 і більше регіонарних лімфатичних вузлах;

N3a – метастази в 7–15 регіонарних лімфатичних вузлах;

N3b – метастази в 16 та більше регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази (рис. 4.1).

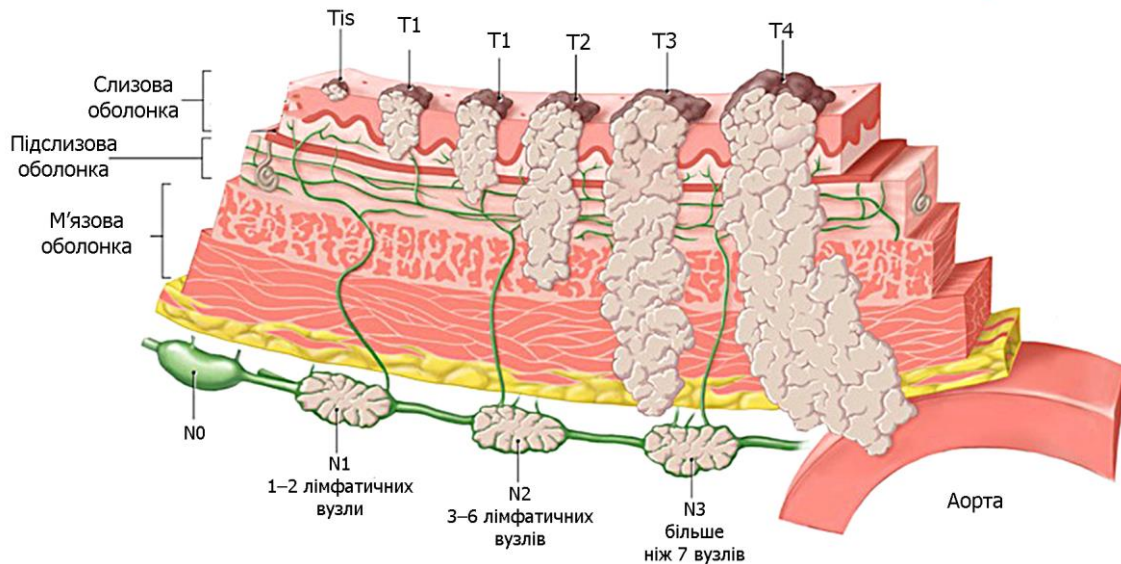


Рисунок 4.1 – Інвазивний ріст пухлини з поширенням на регіонарні лімфатичні вузли

Клінічні симптоми. Ранній рак шлунка може проявлятися симптомами диспепсії різного ступеня. За наявності пухлини з інвазією лише слизової оболонки на диспептичні розлади скаржаться більше ніж половина хворих, тому, якщо є диспепсія та пацієнт старший за 40 років, рекомендоване ендоскопічне дослідження. Часто клініка залежить від локалізації пухлини в шлунку. До основних симптомів належать:

1) біль в епігастральній ділянці (періодичний або постійний).

Періодичний частіше виникає при раку вихідного відділу. Він пов'язаний із надлишковим розтягненням шлунка під час вживання їжі й посиленою перистальтикою. Постійний біль свідчить про проростання пухлини в сусідні органи. Унаслідок малих пухлин (до 3 см) больовий синдром спостерігається в 35 % випадків, а внаслідок великих – у 60–95 %. У разі локалізації пухлини в дні шлунка болю взагалі може не бути;

2) диспептичний синдром.

Хворий може відчувати дискомфорт в епігастрії, відрижку, печію, здуття живота. Частіше ці скарги виникають у разі локалізації пухлини у вихідних відділах шлунка. Пацієнт постійно відчуває швидке насичення та важкість в епігастральній ділянці;

3) дисфагія.

Порушення проходження їжі під час ковтання характерне для раку кардії. Іноді це перший симптом раку, але не ранній. Він свідчить про обструкцію більше ніж 80 % просвіту абдомінального відділу стравоходу чи кардії;

4) зниження апетиту.

Залежить від ураження парієтальних залоз, що продукують соляну кислоту, розміщених у ділянці тіла й дна шлунка. За цієї локалізації пухлини може спостерігатися анемія внаслідок втрати здатності утворювати антианемічний фактор Кастля;

5) втрата ваги.

Найбільш поширений симптом раку шлунка. Причинами можуть бути дисфагія, стеноз, порушення травлення як наслідок ураження секреторних залоз;

6) слабкість, швидка втомлюваність, втрата працездатності;

7) розвиток психічної депресії, апатія;

8) анорексія, відраза до м'ясної їжі;

9) втрата відчуття задоволення від їди;

10) шлунковий дискомфорт, розпирання, важкість в епігастрії, біль;

11) гематемезис, мелена.

Безсимптомний перебіг мають 5–10 % хворих, але більшість пацієнтів зазначають, що скарги з'явилися за 6 місяців до моменту звернення до лікаря.

Атипові форми раку шлунка:

1) анемічна (гіпохромна анемія);

2) гарячкова (висока або субфебрильна температура);

3) стенокардитична.

Ускладнення при перебігу раку шлунка:

1 Кровотеча з пухлини (проявляється блюванням кавовою гущею, дьогтеподібним калом, блідістю шкірних покривів, зниженням тиску).

2 Стеноз (у разі локалізації пухлини в ділянці кардії або вихідного відділу шлунка). При неоперабельному раку зі стенозом накладають обхідний гастроентероанастомоз або гастростому.

3 Прорив пухлини (перфорація) супроводжується клінікою гострого живота. Позитивним стає симптом Щоткіна – Блюмберга (зникнення печінкової тупості, газ під куполом діафрагми).

Діагностика раку шлунка

Спеціальні методи обстеження. Основними методами дослідження є рентгенологічний та ендоскопічний. Рентгенологічно можна виявити пухлину, більшу за 2 см. Основний симптом – дефект наповнення в результаті дослідження з контрастом (симптом ніші). Значно складніше діагностувати новоутворення з інфільтративним типом росту. Спостерігаються обірваність складок слизової оболонки, ригідність стінки шлунка, відсутність перистальтики.

Цінну інформацію дає подвійне контрастування шлунка. Рентгенологічні методи дослідження мають певні переваги над

ендоскопічними в разі інфільтративного варіанта з підслизовим розповсюдженням процесу (методики подвійного, потрійного контрастування).

Найбільш інформативним методом дослідження є фіброгастроскопія. У результаті неї можна виявити локалізацію ураження (кардія, мала кривина, вихідний відділ), розміри пухлини, наявність або відсутність інших утворів, поліпів, виразок. Під час фіброгастроскопії виконують біопсію з 4–8 ділянок.

Комп'ютерна томографія та УЗД (эхосонографія) органів черевної порожнини, заочеревинного простору й шийно-надключичних зон дозволяють виявляти метастатичні ураження лімфатичних вузлів у відповідних анатомічних ділянках, а також віддалені метастази.

Лапароскопія показана хворим, яким за даними обстеження встановлена неоперабельність. Її проводять, щоб уникнути експлоративної лапаротомії. Можна оглянути очеревину, великий і малий сальники, печінку (передню й частину нижньої поверхні), селезінку, виявити наявність рідини та взяти її на цитологічне дослідження.

Обстеження *per rectum* проводять для виявлення метастазу Шніцлера.

Лабораторні методи обстеження дозволяють запідозрювати наявність злоякісного новоутворення, хоча специфічних лабораторних тестів для раннього раку шлунка не розроблено. Найбільш часто виявляють залізодефіцитну анемію. Кількість тромбоцитів і показники згортання крові залишаються в межах норми, за винятком випадків масивної кровотечі, дисемінованого згортання крові, метастатичного ураження печінки, легенів, підшлункової залози, кісткового мозку й селезінки.

Серед біохімічних показників спостерігається незначне підвищення рівня активності лужної фосфатази та лактатдегідрогенази, а також зниження рівня альбуміну, загального білка, заліза й феритину сироватки крові.

Проба на приховану кров у калі негативна в половини хворих із поширеним раком шлунка. Водночас бензидинова проба може бути характерною для пацієнтів із патологією в будь-якому відділі ШКТ: гінгівітом, пептичними виразками, ерозіями, рефлюкс-езофагітом, геморагічним гастритом, колітом, поліпами товстої кишки, колоректальним раком та іншими. Результат аналізу калу на приховану кров може бути хибним, особливо якщо хворий напередодні їв біфштекси з кров'ю, редис, броколі, ріпу.

Рівень пухлинних маркерів не підвищується при ранньому раку шлунка. Найбільш характерними для поширеного раку шлунка є СА19-9, СА-50, СА72-4, СА546 і РЕА. Високо- й помірно диференційованим пухлинам властиве

підвищення рівня як мінімум 2–3 маркерів, у той час як у пацієнтів із низько-та недиференційованими пухлинами шлунка рівень маркерів не підвищується.

Перспективним напрямком вважають виявлення рівня експресії HER2/neu, PD-L і CTLA-4-рецепторів для проведення таргетної терапії.

Хірургічне лікування. Показаннями до радикального хірургічного втручання є такі критерії:

- 1) можливість повного видалення первинної пухлини;
- 2) відсутність віддалених метастазів та дисемінації процесу по очеревині;
- 3) функціональна стерпність до втручання.

Японське Товариство з вивчення раку шлунка (Japanese Research Society for Gastric Cancer) запропонувало номенклатуру лімфовузлів, покладену в основу термінології з лімфодисекції, що проводять під час операцій на шлунку. Така система групування базується на дослідженнях із вивчення шляхів лімфовідтоку при пухлинах шлунка різних локалізацій. Відповідно до JRSGC лімфовузли уражаються метастазами за три етапи. На першому страждають перигастральні лімфатичні вузли, розміщені у зв'язках шлунка. До них належать:

- 1) праві паракардіальні лімфатичні вузли;
- 2) ліві паракардіальні лімфатичні вузли;
- 3) лімфатичні вузли малої кривини шлунка;
- 4) лімфатичні вузли великої кривини шлунка;
- 5) супрапілоричні лімфатичні вузли;
- 6) субпілоричні лімфатичні вузли;

Лімфатичними вузлами другого етапу метастазування є лімфатичні вузли, розміщені вздовж черевного стовбура та його гілок, загальної печінкової, лівої шлункової, селезінкової артерій, а також у воротах селезінки.

Група другого етапу охоплює:

- 1) лімфатичні вузли вздовж лівої шлункової артерії;
- 2) лімфатичні вузли вздовж загальної печінкової артерії;
- 3) лімфатичні вузли навколо черевного стовбура;
- 4) лімфатичні вузли у воротах селезінки;
- 5) лімфатичні вузли вздовж селезінкової артерії;
- 6) лімфатичні вузли печінково-дванадцятипалої зв'язки.

Хірургічний метод залишається основним у лікуванні раку шлунка. Відповідно до рекомендацій ESMO хірургічне лікування показане в разі такої поширеності пухлинного процесу за системою TNM: Tis-T3N0-N2M0 і

T4N0M0. При такому захворюванні виконують гастректомію або резекцію шлунка з видаленням зв'язкового апарату та регіонарних лімфатичних вузлів.

1 Субтотальну проксимальну резекцію шлунка проводять при екзофітному раку проксимального відділу шлунка, що не поширюється за межі кардії.

2 Субтотальна дистальна резекція шлунка доцільна при екзофітному раку дистального відділу, що не поширюється проксимальніше за кут шлунка.

3 Гастректомію виконують за наявності інфільтративної пухлини будь-якої локалізації, тотального ураження, екзофітної пухлини тіла шлунка.

Для досягнення радикальності операції при I та II типі пухлини за Боррманном необхідно відступити більше ніж на 3 см від проксимального краю пухлини, при III і IV типі – на 6 см.

Серед паліативних операцій поруч із загальновідомими (гастректомією, єюностомією, обхідним гастроентероанастомозом при пухлинах, локалізованих в антральному відділі) варто зазначити «шунтувальні» операції, виконувани в разі неоперабельних пухлин проксимального відділу й кардіоезофагеальної зони. Суть операції полягає в обхідному езофагоєюноанастомозі, що звільняє хворого від болісної дисфагії та необхідності користуватися єюностомою.

Хіміотерапія. Рак шлунка малочутливий до хіміотерапії. Її ефективність при такому захворюванні не перевищує 30–40 %. У більшості країн застосовують комбінації PF (цисплатину й 5-фторурацилу), ELF (етопозиду, кальцію фолінату і 5-фторурацилу), ECF (епірубіцину, цисплатину й 5-фторурацилу). Водночас поняття «ефективність» часто означає зменшення пухлини або метастазів, загальну або безрецидивну виживаність та ін. Загалом вважають, що застосування хіміотерапії покращує якість життя, тобто забезпечує суб'єктивний ефект, а також збільшує безрецидивну виживаність, не впливаючи на загальну, особливо з урахуванням радикальних операцій. Хіміотерапія малоефективна в неоад'ювантному режимі, проте за певних умов збільшує тривалість життя при неоперабельному РШ. «Золотим стандартом» у лікуванні РШ останні 10 років вважають комбінування цисплатину, фторурацилу й кальцію фолінату.

Такі хіміопрепарати, як доцетаксел та іринотекан, можна використовувати як альтернативу стандартним схемам або II лінію хіміотерапії. Заміна цисплатину оксалиплатином, а 5-фторурацилу капецитабіном достовірно збільшує тривалість життя хворих із поширеними формами РШ.

Променева лікування раку шлунка з перед- та інтраопераційною променевою терапією порівняно лише з хірургічним лікуванням приводить до статистично достовірного збільшення 5-річної виживаності хворих із пухлинами T3-4, при метастатичному ураженні лімфовузлів, а також якщо пухлина має гістологічну будову низько- та недиференційованого раку. Променева терапія не показана в разі тотального ураження шлунка, проростання серозної оболонки, а також при IV стадії пухлинного процесу.

Таргетна терапія. Новим і дуже перспективним напрямком лікування раку шлунка є імунотерапія й таргетна терапія. У 20 % випадків пухлинні клітини експресують HER2/neu-рецептори, що можуть відігравати провідну роль у прогресії зазначеної патології. Тому таргетним препаратом, використовуваним у такому разі є герцептин.

У частини пацієнтів, які мали в анамнезі історію інфікування вірусом Епштейна – Барра, виявили експресію PD-L1–рецепторів. У результаті клінічних досліджень визначена ефективність і безпечність препарату пембролізумаб (моноклонального IgG4 антитіла, що блокує взаємодію PD-1 із його лігандами PD-L1 та PD-L2). Зокрема, у 41 % хворих спостерігалася позитивна динаміка. Загальна відповідь в азіатській популяції становила 32 %, а в неазіатській – 30 %. У такому аспекті перспективним є застосування препаратів ніволумаб (моноклонального антитіла, що блокує взаємодію PD-1 із його лігандами PD-L1) і треміліумаб (повністю гуманізованого моноклонального антитіла проти рецепторів CTLA-4).

Рамуцирумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом, орієнтованим на VEGFR2 (рецептори ендотеліального фактора росту судин 2). На сьогодні препарат затверджений FDA для лікування раку шлунка.

Прогноз залежить від:

- стадії;
- локалізації;
- гістологічної структури;
- віку.

П'ятирічна виживаність пацієнтів із I стадією – 70 %, із II – 50–60 %, із III – 25 %.

5 Рак ободової та прямої кишок

Епідеміологія. Захворюваність на колоректальний рак (КРР) в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 23,4 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 12,6 на 100 тис. населення. Зокрема, в Сумській області захворюваність становить 24,5 на 100 тис. населення, а смертність – 12,5 на 100 тис. населення. Чоловіки й жінки хворіють з однаковою частотою. Ця нозологія найбільш поширена в Запорізькій, Харківській, Черкаській областях та місті Києві.

Відповідно до географічного розподілу КРР поширений у постіндустріальних країнах із середнім і високим індексом людського розвитку (ІЛР). Згідно з даними за 2018 рік найвищий показник захворюваності зареєстровано в Угорщині (51,2 на 100 тис. населення), Південній Кореї (44,5 на 100 тис. населення), Словаччині (43,8 на 100 тис. населення). Цікавим є той факт, що у європейських країнах КРР у 2–3 рази частіше діагностують у чоловіків. Наприклад, в Угорщині показник захворюваності серед чоловіків становить 70,6 на 100 тис. населення, тоді як серед жінок – 36,8 на 100 тис. населення, у Словаччині – 60,7 на 100 тис. населення серед чоловіків і 31,2 на 100 тис. населення серед жінок. В Україні інша ситуація: чоловіки та жінки хворіють з приблизно однаковою частотою.

Етіологія. За останні десятиліття досягнуто значного прогресу в розумінні етіології КРР. Виділяють безліч факторів ризику, що спричиняють канцерогенез товстої кишки. На певні з них люди можуть впливати, на інші – ні.

Належність до певної раси чи етнічної групи обумовлює ймовірність розвитку КРР, а також підвищує або знижує рівень 5-річної виживаності хворих на зазначене онкологічне захворювання. Були проведені дослідження серед популяцій представників двох рас – європеїдної й негроїдної. Результати такі: показник захворюваності на КРР на 100 тис. населення в 1975 році становив: європеїдна раса – 60,2; негроїдна – 56,9. У сучасному світі наведені дані змінилися. Зокрема, станом на 2015 рік показник захворюваності на КРР на 100 тис. населення серед європейців становив 36,2, а серед негроїдної раси – 44,7. Спочатку вважали, що така відмінність значень між двома расами обумовлена генетичними особливостями. Згодом це твердження було спростованим. Натомість учені, які працювали над цим питанням, почали схилитися до думки, що це пов'язано з рівнем соціально-економічного статусу держав, у яких проживають досліджувані популяції людей, а також доступом і можливістю одержання якісної, кваліфікованої медичної допомоги, матеріальним забезпеченням населення, рівнем гігієни, харчуванням і ступенем освіченості.

Щодо гендерності, то ймовірність розвитку КРР у чоловіків приблизно вдвічі вища, ніж у жінок. Серед людей похилого віку ця гендерна різниця помітно скорочується. Для жінок характерною є правобічна локалізація КРР, що пов'язано з більш агресивною формою неоплазії в цій частині товстої кишки, на відміну від чоловіків, пухлини яких переважно лівобічні. Рівень 5-річної виживаності жінок, старших за 70 років, нижчий порівняно з чоловіками. У осіб, старших за 65 років, приблизно втричі частіше діагностують КРР, ніж у осіб 50–64 років і в 30 разів частіше, ніж в осіб 25–49 років. Фактично, можна зазначити, що рівень захворюваності на КРР за останні десятиліття знизився серед осіб, старших за 50 років, та підвищився серед осіб, молодших за 50 років. Дослідники пояснюють це тим, що молодому поколінню притаманний сидячий, неактивний спосіб життя. З урахуванням цього на сьогодні вік початку скринінгових обстежень знижений до 45 років.

Приблизно 30 % пацієнтів із КРР мають обтяжений сімейний анамнез. Причиною цього є генетичні мутації, що передаються з покоління в покоління. Особи, в яких родич 1-ї лінії хворіє (-ів) на рак товстої кишки, мають у 3–4 рази більший ризик розвитку КРР. Крім того, це твердження стосується родичів не лише 1-ї лінії, а й 2-ї та 3-ї. Найбільш поширеним спадковим передраковим станом є синдром Лінча, що становить 2–4 % від загальної структури всіх етіологічних факторів. Він передається за аутосомно-домінантним типом. Здебільшого цей розлад спричинений спадковим дефектом у гені *MLH1* або *MSH2*, що беруть участь у відновленні ушкодженої ДНК. Учені довели, що в осіб із діагностованим синдромом Лінча ймовірність розвитку КРР становить 20 % (до 50 років) та 50 % (до 70 років). Цей синдром може провокувати розвиток раку стравоходу, ендометрія, тонкої кишки, яєчників, шлунка. Американські вчені дослідили, що менше ніж 1 % із 800 000 пацієнтів із синдромом Лінча знають про свій стан. Це пов'язано з тим, що генетичний діагноз зазвичай встановлюють після діагностики онкологічного захворювання. У зв'язку з дороговартісністю генетичних досліджень не всі громадяни можуть дозволити собі їх.

Другим за частотою передраковим синдромом є сімейний аденоматозний поліпоз, хоча він становить менше ніж 1 % всіх випадків. Зазначене захворювання спричинене мутацією в гені *APC*. Дуже часто у хворих на цей синдром товста кишка вкрита тисячами поліпів. Із ростом поліпів ймовірність канцерогенезу збільшується. Дослідження засвідчили, що в пацієнтів, у яких був діагностований сімейний аденоматозний поліпоз, ризик розвитку КРР до 40-річного віку зростає до 100 %. Є три підтипи сімейного аденоматозного поліпозу:

1) атенуйований, для якого характерна менша кількість поліпів (до 100), колоректальний рак виникає в більш пізньому віці;

2) синдром Гарднера – аутосомно-домінантний синдром аденоматозного поліпозу товстої кишки, пов'язаний з остеомами й ураженнями шкіри. Остеоми часто передують будь-яким іншим симптомам, зокрема з обумовленим поліпозом товстої кишки, а отже, можуть бути маркером останніх;

3) синдром Турко – дуже рідкісне спадкове захворювання, якому властивий розвиток багатьох аденоматозних поліпів, колоректального раку, а також пухлин головного мозку. Виділяють два варіанти синдрому Турко:

а) синдром Пейтца – Єгерса (Peutz – Jeghers syndrom): пацієнти з цим спадковим захворюванням, здебільшого, мають веснянки навколо рота (а іноді на руках і ногах) та особливий тип поліпів травного тракту, що називаються гамартомними. У хворих на нього знасно вищий ризик розвитку колоректального, а також інших видів раку. Синдром спричинений мутаціями в гені (*LKB1*) *STK11*;

б) *МУН*-асоційований поліпоз (MAP): у пацієнтів із цим синдромом високий ризик розвитку злоякісних пухлин товстої кишки й щитоподібної залози. Спричинений мутаціями в гені *МУН*, що бере участь у «коригуванні» ДНК та відповідає за усунення будь-яких помилок. Наявність синдрому призводить до раку в молодому віці.

У 70–90 % випадків КРР розвивається з аденоматозних поліпів. Поліпи діаметром, більшим за 2 см, мають імовірність малігнізації 50 %. Ризик розвитку тісно пов'язаний із кількістю поліпів, тому його можна зменшити способом видалення передракових уражень.

Особи з тривалими запальними захворюваннями кишечника мають високий ризик розвитку КРР. Тривале запалення призводить до аномального викиду ростових цитокінів, метаболічних вільних радикалів, підвищує кровообіг ураженої ділянки. Ці фактори спричиняють канцерогенез. Основні запальні захворювання, що провокують розвиток КРР, – неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона. Фактично КРР, становить 1/6 від кількості смертей, пов'язаних із виразковим колітом, та 1/12 від усіх смертей пацієнтів із хворобою Крона. Згідно з дослідженнями, проведеними вченими із США, найвищий ризик розвитку КРР був зареєстрованим у хворих на виразковий коліт, або панколіт. Крім того, ризик розвитку КРР зростає через 8–10 років після появи перших симптомів виразкового коліту. Доведено, що ймовірність розвитку КРР збільшується з раннім початком захворювання (до 15 років). Тяжкість перебігу є ключовим фактором, що підвищує ризик розвитку КРР.

Проведені дослідження, що підтверджують зв'язок між холецистектомією й правобічним раком товстої кишки. Серед пацієнтів, які перенесли холецистектомію, частота захворюваності на рак правої частини товстої кишки зростає. Крім того, в них не було виявлено лівобічного раку товстої кишки. Припускають, що постійна дія на слизову оболонку кишки високих концентрацій продуктів метаболізму, таких як неперетравлений жир і кінцеві продукти мікрофлори товстої кишки, підвищує ризик розвитку КРР.

У пацієнтів, які мають в анамнезі цукровий діабет, більший ризик розвитку КРР порівняно з тими, які не хворіють на зазначене захворювання. За результатами дослідження, що тривало впродовж 9 років, ризик виникнення КРР у пацієнтів із цукровим діабетом на 35 % вищий, ніж у тих, які не хворіють на нього. Збільшення концентрації інсуліну, рівня інсуліноподібного фактора, гіперглікемія сприяють колоректальному канцерогенезу. Крім того, канцерогенез, спричинений резистентністю до інсуліну, призводить до активації проліферації клітин і зниження апоптозу.

Учені довели, що довготривале приймання нестероїдних протизапальних засобів, таких як аспірин, знижує ризик розвитку КРР. Водночас у хворих на КРР, які систематично приймають аспірин, спостерігається менш агресивний перебіг пухлинного процесу. Нестероїдні протизапальні засоби інгібують запальний процес і таким способом захищають слизову оболонку кишки від пошкоджувальної дії факторів запалення. Загальній популяції населення зазначені лікарські препарати не рекомендовані для профілактичного застосування, через високий ризик шлунково-кишкових кровотеч. Дослідники вважають доцільним приймати у низькі дози аспірину особам, старшим за 50 років, які мають в анамнезі серцево-судинну патологію й хворіють на КРР. Упродовж п'яти років досліджували дію комбінованого застосування аторвастатину та аспірину. Згідно з результатами наведена комбінація лікарських засобів знижує ризик виникнення КРР на 62 %, що значно більше, ніж ефект одного з препаратів. Щоб зменшити ризик кровотечі, нестероїдні протизапальні засоби комбінували з інгібітором орнітиндекарбоксілази – дифформетилорнітином.

Захисні ефекти застосування гормонів після менопаузи залишаються недостатньо вивченим. Вважали, що оральні контрацептиви знижують колоректальний канцерогенез, але сучасні дослідження не підтвердили цього. Також було досліджено, що пероральні біфосфонати, застосовувані для профілактики й лікування остеопорозу, здатні інгібувати канцерогенез товстої кишки. Вони стимулюють імунну відповідь, інгібують ангиогенез пухлини та знижують адгезивно-інвазивну здатність пухлинних клітин. За наявності супутньої патології, такої як гіпертонічна хвороба, доцільно застосовувати

інгібітори ангіотензинперетворювальних ферментів (АПФ). Доведена їх роль у пригніченні колоректального канцерогенезу.

У пацієнтів, яким проведено опромінення органів черевної порожнини, ймовірність розвитку КРР становить 70 % і зростає з кожним збільшенням дози радіації на 10 Гр. Доведено, що в чоловіків ризик розвитку КРР збільшується після променевої терапії раку простати, у жінок – раку шийки матки.

У пацієнтів із муковісцидозом висока ймовірність розвитку колоректального раку. Дослідження показали, що у хворих на муковісцидоз ризик розвитку КРР у 10 разів вищий.

Виділяють найбільш важливі фактори ризику розвитку КРР, що підлягають модифікації. До них належать зниження фізичної активності й підвищення ІМТ. За висновками кількох досліджень ризик розвитку КРР значно вищий в осіб, професія яких не пов'язана з фізичними навантаженнями. Точний механізм захисного ефекту фізичних навантажень остаточно не вивчений, але вчені схиляються до думки, що фізична активність знижує ризик виникнення КРР завдяки зменшенню ІМТ, скороченню часу проходження хімусу через товсту кишку та зниження рівня інсуліну. Доведено, що в осіб, які регулярно рухаються, ймовірність виникнення КРК на 20 % нижча. Водночас унаслідок малоактивного способу життя ризик КРР зростає на 50 %. Це пояснюють тим, що гіподинамія здебільшого призводить до ожиріння, яке, у свою чергу, порушує нормальний обмін речовин в організмі. Ожиріння підвищує рівень лептину в сироватці крові, що активує ріст і проліферацію ракових клітин товстої кишки. Результати досліджень показали, що в осіб із високим рівнем лептину вдвічі частіше діагностують КРР, на відміну від осіб, у яких він низький. Ожиріння – один із факторів ризику розвитку діабету 2-го типу, що в свою чергу, є одним із факторів ризику виникнення КРР. Жирова тканина, що відкладається в черевній порожнині, має найбільш негативний вплив на розвиток раку товстої кишки, тому для визначення ризику розвитку КРР оцінюють індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії.

Надмірне споживання їжі, особливо продуктів, багатих на жирні кислоти, призводить до порушення нормальної мікрофлори кишки, подразнення й запалення її епітелію. Крім того, ожиріння може провокувати канцерогенез поза кишковим трактом, тому що жирова тканина, на відміну від інших тканин організму, найлегше піддається активації запальними процесами, внаслідок яких у кров'яне русло виділяються окремі види цитокінів, здатні спричиняти канцерогенез. Доведено, що в чоловіків із надмірною вагою ризик розвитку раку товстої кишки становить 50 %, прямої кишки – 20 %, у жінок ці показники дорівнюють 20 % і 10 % відповідно.

Аналіз проведених досліджень показав, що збільшення маси на 5 кг підвищує ризик розвитку КРР на 3 %. Крім того, в пацієнтів із надмірною масою тіла перебіг пухлинного процесу більш агресивний. Зростання поширеності ожиріння й гіподинамії в розвинених країнах корелює з підвищенням захворюваності на КРР. Поширеність ожиріння в США зросла вдвічі: 1975 рік – 15 %, 2016 – 39,8 %. На сьогодні 70 % американців мають надлишкову масу тіла або ожиріння 1, 2, 3-го ступенів. Кожен четвертий українець також страждає від ожиріння. У багатьох розвинених державах зазначені тенденції припинали зростати та навіть дещо скоротилися.

Епідеміологічні дослідження підтвердили зв'язок між підвищеним вживанням овочів і фруктів та зниженням ризику розвитку КРР. Наведені продукти захищають слизову оболонку кишки від канцерогенів завдяки високому вмісту клітковини, фолієвої кислоти, антиоксидантів, вітамінів. Результати метааналізу досліджень підтвердили наявність кореляції між вживанням їжі з високим вмістом клітковини й зниженням ризику розвитку КРР до 50 %. Надмірне споживання червоного м'яса та насичених жирів підвищує ймовірність виникнення КРР, раку тонкої кишки, шлунка. Відповідно до результатів досліджень небезпечним є вживання більше ніж 160 г обробленого м'яса щодня. За висновками інших досліджень, особи, які споживають червоне м'ясо частіше ніж 5 разів на тиждень, мають утричі вищу вірогідність захворіти на КРР. Доведено, що червоне м'ясо, багате на жири й прозапальні сполуки (омега-6), внаслідок певного оброблення спричиняє канцерогенез, особливо, якщо його коптять чи піддають дії високих температур. У 2015 році Міжнародне агентство з дослідження раку (IARC) визначило оброблене м'ясо як «канцерогенне», а червоне м'ясо – як «вірогідно канцерогенне».

Дослідження підтвердили зв'язок між вживанням алкоголю й поширеністю КРР. Згідно з результатами метааналізу 61 когортного дослідження в осіб, які вживають 2–3 алкогольні напої на добу, ризик виникнення КРР збільшується на 20 %, а в тих, які випивають більше ніж три напої на добу, – на 40 %. Спілка американських онкологів довела, що збільшення тривалості та кількості вжитого алкоголю безпосередньо пов'язане зі зростанням захворюваності на КРР.

Паління є фактором ризику для багатьох онкологічних захворювань. Дослідження виявили, що колоректальний рак не є винятком. Метааналіз досліджень підтвердив, що ризик КРР значно вищий для осіб, які палили в минулому та продовжують робити це, ніж для осіб, які ніколи не були курцями.

Усі злякисні новоутворення товстої кишки поділяють на пухлини епітеліального й неепітеліального походження.

1 Епітеліальні пухлини: аденокарцинома (75–80 %), слизова аденокарцинома (10–12 %), перснеподібноклітинний рак (3–4 %), дрібноклітинний рак, плоскоклітинний рак, залозисто-плоскоклітинний рак (до 2 %), медулярний рак (до 2 %), недиференційований рак та ін.

2 Неепітеліальні пухлини: лейоміосаркома, ангіосаркома, саркома Капоші, злякисна меланома, злякисна лімфома, лімфома Беркіта та ін.

Виділяють такі основні форми пухлинного росту:

- 1) екзофітно-поліпоподібний рак, що росте переважно в просвіт кишки;
- 2) ендофітно-виразковий рак, що має вигляд виразки на стінці кишки;
- 3) дифузно-інфільтративний рак, для якого характерне поширення пухлини стінці кишки;
- 4) анулярний рак, якому властиві циркулярний ріст і звуження просвіту кишки.

Клінічні симптоми. Клінічні симптоми раку ободової та прямої кишок залежать від локалізації пухлини, поширення процесу на сусідні органи й структури, наявності запалення, кровотечі та інших ускладнень основного процесу. Класичними симптомами є біль у животі, порушення моторно-евакуаторної функції, патологічні домішки в калі, пухлина в черевній порожнині, що можна пропальпувати.

На біль у животі скаржаться близько 80 % пацієнтів, здебільшого з правобічною локалізацією пухлини. Цей симптом колоректального раку трапляється найчастіше. Це може бути пов'язано з порушенням закривання ілеоцекального клапана та як наслідок, маятникоподібним переміщенням хімусу з товстої кишки в тонку й навпаки. Біль може бути наслідком спастичного скорочення під час намагання подолати obturований просвіт кишки. Іноді етіологічним чинником є поява запалення безпосередньо самої пухлини та перифокального запального інфільтрату.

Ще одна причина больового синдрому – поширення пухлини за межі кишкової стінки на парієтальну очеревину й сусідні органи. Для пухлин правої половини товстої кишки характерне поєднання больового синдрому, гіпертермії, лейкоцитозу, ригідності м'язів передньої черевної стінки, астенії. Саме тому перебіг захворювання нагадує апендицит.

Порушення моторно-евакуаторної функції товстої кишки призводять до стазу кишкового вмісту. Як наслідок, виникають важкість у животі, дискомфорт, втрата апетиту, нудота. Після стазу кишкового вмісту починається всмоктування продуктів розпаду, зміна нормальної кишкової флори на патогенну, що активно продукує ендо- й екзотоксини. Усі ці чинники

призводять до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. До попередньо зазначених симптомів приєднуються здуття живота, запор і затримка газів, що є наслідками посилення процесів гниття та бродіння.

Пухлинний процес може ускладнюватися частковою або повною кишковою непрохідністю, за якою в клінічній картині переважають здуття живота, запор, порушення відходження газів, нудота, блювання. Калові маси, розміщені проксимальніше від місця звуження, можуть помилково вважати первинною пухлиною.

У разі пухлини сигмоподібної кишки може бути позитивним симптом Обухівської лікарні: просвіт кишки на тлі м'язової атонії різко звужений, розширена ампула прямої кишки, параліч сфінктера.

Одним із ранніх і характерних симптомів раку ободової кишки є патологічні домішки в калі (слиз, кров, гній, частки пухлин). За локалізації пухлини в низхідному відділі патологічні домішки виявляють значно частіше, ніж у разі розміщення у висхідному відділі. Поява в калі гною та часток пухлини свідчать про поширений процес, запалення в пухлині й перифокально, деструкцію.

Первинну пухлину можна пропальпувати в черевній порожнині в 50 % пацієнтів. Шанси таким способом виявити пухлину вищі для худих хворих.

Залежно від переважання клінічних симптомів А. М. Анічкін виділив основні клінічні форми раку ободової кишки. Вони такі:

1) токсико-анемічна – переважають симптоми анемії та інтоксикації (субфебрильна температура, слабкість, нездужання, відсутність апетиту);

2) obturaciyна – переважають ознаки кишкової непрохідності (біль у животі, посилена перистальтика, затримка дефекації й відходження газів);

3) ентероколітична – характерне чергування запорів і проносів, здуття живота, скимний біль;

4) псевдозапальна – маскується під запальні процеси в черевній порожнині (хронічний холецистит, панкреатит, аднексит), симптоми кишкових розладів виражені слабо;

5) пухлинна – для цієї форми не характерне порушення кишкової прохідності й симптоми інтоксикації, але в черевній порожнині можна пропальпувати пухлину;

б) диспептична – переважають симптоми диспепсії (нудота, відрижка, відчуття тяжкості в животі, біль в епігастрії).

До ускладнень раку ободової та прямої кишок належать кишкова непрохідність, перифокальний запальний процес, перфорація пухлини, кишкова кровотеча, поширення пухлини на сусідні органи й тканини.

Для раку прямої кишки виділення крові й слизу є основним місцевим симптомом пухлинного процесу. Спочатку кров у калі виявляється прожилками. У процесі росту пухлини її кількість може збільшуватися. Кров частіше темна або чорна, змішана з калом або передує дефекації. Слиз у чистому вигляді виділяється рідко. Здебільшого він змішаний із кров'ю та гноем унаслідок приєднання інфекції.

Для раку прямої кишки характерна зміна форми калу. Він стає стрічкоподібним або «козячим». Може з'явитися відчуття неповного випорожнення й стороннього тіла в прямій кишці.

Чергування запорів і проносів властиве раку як ободової, так і прямої кишки. Механізм цього явища пов'язаний із тим, що щільні калові маси не проходять через звужений отвір кишки, що призводить до зменшення всмоктування рідини, підвищення секреторної активності та посилення перистальтики кишки. У разі локалізації пухлини в ампулярному відділі прямої кишки повна кишкова непрохідність трапляється дуже рідко, тому що просвіт кишки досить широкий.

Тенезми – це болісні, часті (до 15–20 разів на добу) позиви на дефекацію, зумовлені локалізацією пухлини в нижньоампулярному відділі й анальному каналі. Організм сприяє пухлину як калові маси та запускає рефлекс дефекації, проте тверді калові маси не можуть пройти крізь звужений отвір, тому виділяється лише невелика кількість рідкого калу з патологічними домішками.

Пухлина прямої кишки може проростати кишкову стінку та поширюватися на сусідні органи й структури: параректальну клітковину, простату в чоловіків і піхву в жінок. Водночас виникає біль у ділянці заднього проходу, куприка, крижового й поперекового відділів хребта.

За певних умов у чоловіків пухлина може проростати в сечовий міхур, але клінічні симптоми з'являються лише після утворення ректовезикальної нориці. Водночас з уретри може виділятися газ, іноді – кал. Як наслідок висхідної інфекції, розвиваються пієлонефрит, цистит. У жінок пухлинний процес може поширюватися на матку та піхву. У разі утворення нориці можливі виділення калу й газів через піхву, приєднання симптомів кольпіту.

До ускладнень раку прямої кишки належать: тазовий абсцес, абсцес черевної порожнини, перфорація кишки з розвитком перитоніту, поява нориць (ректотазових, ректовагінальних, ректопромежних).

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

Регіонарні лімфатичні вузли товстої кишки

Апендикс: лімфатичні вузли біля сліпої кишки.

Сліпа кишка: лімфатичні вузли біля сліпої кишки, правої половини ободової кишки.

Висхідна частина: лімфатичні вузли поблизу сліпої, правої та середньої частин ободової кишки.

Печінковий вигин: лімфатичні вузли біля правої й середньої частин ободової кишки.

Поперечна ободова: лімфатичні вузли біля правої, середньої, лівої частин ободової кишки, нижні брижові.

Селезінковий вигин: лімфатичні вузли біля середньої та лівої частин ободової кишки, нижні брижові.

Низхідна частина: лімфатичні вузли біля лівої частини ободової кишки, нижні брижові.

Сигмоподібна кишка: лімфатичні вузли біля сигмоподібної кишки, лівої частини ободової, верхні ректальні (гемороїдальні), нижні брижові й ректосигмоїдні.

Метастази в інших лімфатичних вузлах класифікують як M1.

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

TO – первинну пухлину не можливо визначити;

Tis – інвазія власної пластинки слизової оболонки;

T1 – пухлина інфільтрує стінку кишки до підслизового шару;

T2 – пухлина інфільтрує м'язовий шар стінки кишки;

T3 – пухлина інфільтрує субсерозу або клітковину перитонізованих ділянок ободової й прямої кишок;

T4 – пухлина проростає вісцеральну очеревину або безпосередньо поширюється на сусідні органи та структури;

T4a – пухлина проростає вісцеральну очеревину;

T4b – пухлина безпосередньо поширюється на сусідні органи й структури.

Примітка 1 Tis охоплює ракові клітини, обмежені власною пластинкою слизової оболонки без поширення в підслизовий шар

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в 1–3 регіонарних лімфатичних вузлах;

N1a – метастази в 1 регіонарному лімфатичному вузлі;

N1b – метастази в 2–3 регіонарних лімфатичних вузлах;

N1c – сателіти в субсерозному шарі або непокритих очеревиною навколоободових і навколопрямокишкових м'яких тканинах без регіонарних лімфовузлів;

N2 – метастази в 4 і більше регіонарних лімфатичних вузлах;

N2a – метастази в 4–6 регіонарних лімфатичних вузлах;

N2b – метастази в 7 і більше регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

MO – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази;

M1a – метастази в одному органі (печінці, легенях, яєчниках, нерегіонарних лімфатичних вузлах) без метастазів в очеревину;

M1b – метастази в більше ніж один орган;

M1c – метастази в очеревину із залученням інших органів або без них.

Таблиця 5.1 – Стадії раку ободової та прямої кишок

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1, T2	N0	M0
Стадія II	T3, T4	N0	M0
Стадія II A	T3	N0	M0
Стадія II B	T4a	N0	M0
Стадія II C	T4b	N0	M0
Стадія III	Будь-яка T	N1, N2	M0
Стадія III A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадія III B	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Стадія III C	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
Стадія IV A	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a
Стадія IV B	Будь-яка T	Будь-яка N	M1b
Стадія IV C	Будь-яка T	Будь-яка N	M1c

Регіонарні лімфатичні вузли прямої кишки: лімфатичні вузли біля верхньої, середньої та нижньої частин прямої кишки (гемороїдальні), нижні брижові, внутрішні клубові, мезоректальні, бічні сакральні, пресакральні вузли Герота.

Діагностика. Діагноз колоректального раку встановлюють за допомогою таких методів дослідження:

– анамнезу, клінічних симптомів (здебільшого навіть на ранніх стадіях пухлина може проявлятися специфічними симптомами);

– фізикального обстеження (огляду, пальпації). Вважають, що під час пальцевого ректального дослідження можна виявити близько 80 % пухлин прямої кишки. Пальцеве дослідження проводять в чотирьох основних позиціях: колінно-ліктьовій, на спині із зігнутими в колінних суглобах і приведеними до живота ногами, на лівому боці з приведеними до живота ногами, навпочіпки. Якщо в одній позиції вдалося знайти пухлину, то в інших проводити дослідження не обов'язково. Але якщо пухлину не вдалося виявити в одній позиції, продовжують обстеження в інших.

Характерними ознаками злоякісної пухлини прямої кишки є наявність екзофітного вузла щільної консистенції, виразки з валикоподібно піднятими краями, інфільтрації та потовщення стінки кишки, нерівної поверхні й ригідності кишкової стінки зі звуженням просвіту, кров на рукавичці. Під час пальцевого дослідження можна оцінити розміри пухлини, ступінь звуження просвіту, рухливість, інфільтрацію навколишніх тканин. У жінок ректальне дослідження необхідно доповнювати вагінальним.

Пальцеве дослідження доповнюють ректороманоскопією, під час якої вдається обстежити близько 30 см кишки. Визначають локалізацію пухлини щодо шкірно-слизової складки або зубчастої лінії. Водночас оцінюють розміри пухлини, ступінь звуження просвіту кишки, відстань до нижньої межі пухлини, що важливо для визначення тактики хірургічного лікування.

У частині випадків раку прямої кишки синхронно розвиваються пухлини ободової. Тому для огляду всіх відділів товстої кишки проводять фіброколоноскопію. Під час ректороманоскопії та фіброколоноскопії обов'язково беруть матеріал для цитологічного й гістологічного досліджень, тобто виконують біопсію (рис. 5.1).

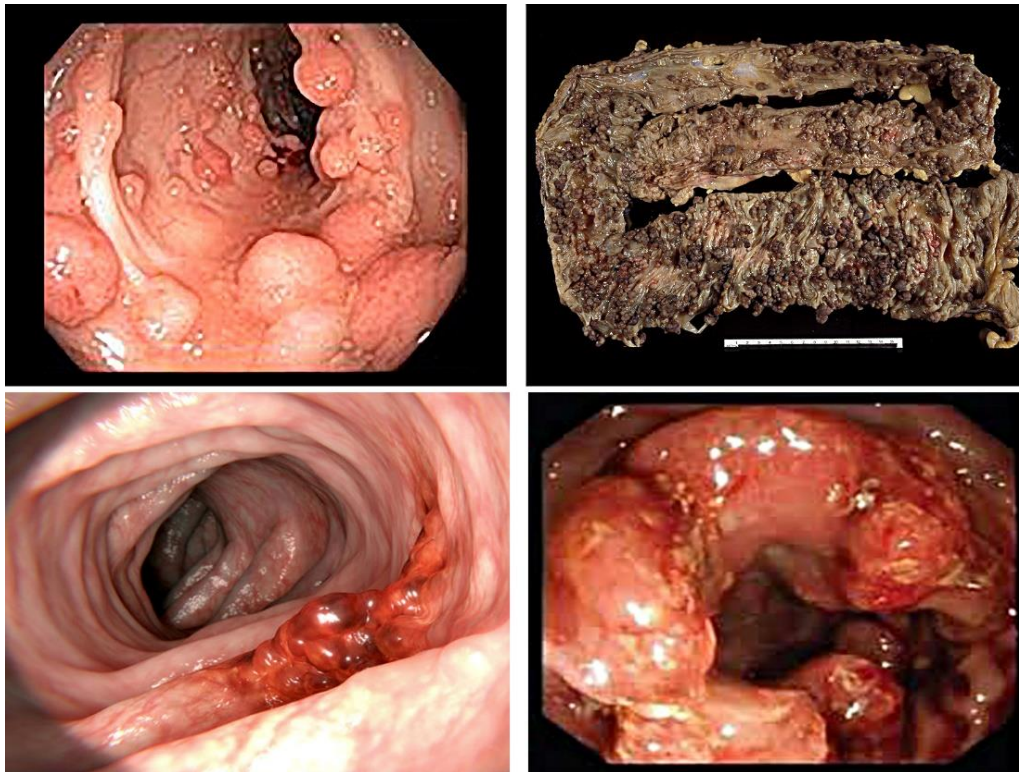


Рисунок 5.1 – Макроскопічний вигляд пухлини товстої кишки під час фіброколоноскопії

Іригоскопія дозволяє одержати інформацію про локалізацію новоутворення, його розміри, форму росту, рухливість. При стенозній пухлині прямої кишки, якщо не вдається ендоскопічно обстежити відділи товстої кишки, саме іригоскопія може стати основним джерелом інформації.

Рентгенівська КТ дає можливість оцінити поширеність процесу. Сучасним різновидом цього методу обстеження, що дозволяє провести комп'ютерну реконструкцію внутрішньої поверхні кишки навіть без ендоскопічного дослідження, є віртуальна комп'ютерно-томографічна колоноскопія. Спочатку проводять підготовку кишки для звільнення від калових мас, потім вводять повітря й виконують спіральну комп'ютерну томографію черевної порожнини. Одержані дані обробляють на комп'ютері та виводять як тривимірне зображення просвіту кишки. Цим методом можна візуалізувати поліпи діаметром до 5 мм, але водночас неможливо оцінити текстуру, колір новоутворення, взяти біопсію.

Ще одним перспективним діагностичним методом є імунохімічний. Його суть полягає у використанні моноклональних антитіл до різноманітних пухлиноасоційованих антигенів. Специфічними для колоректального раку є РЕА (раково-ембріональний антиген) і СА19-9, підвищений вміст яких у плазмі крові свідчить про наявність активної пухлинної тканини в організмі хворого.

Один зі способів діагностики колоректального раку – пошук прихованої крові в калі. Такий тест полягає в тому, що кровоносні судини великих колоректальних поліпів або злоякісних пухлин часто крихкі й легко пошкоджуються під час проходження калових мас. Пошкоджені судини кровоточать в ободову або пряму кишку, але об'єм кровотечі недостатній, щоб кров могла бути помітною в калі.

Виділяють два типи тестів на приховану кров: хімічні та імунохімічні. Для виконання перших використовують специфічні розчини, що містять бензидин або гваяк (gFOBТ). Якщо в зразку калу є кров, змішування розчину з кров'ю призводить до того, що гваяк стає помітно синім у результаті взаємодії між гемною частиною молекули гемоглобіну та гваяком. Певні продукти або ліки можуть впливати на результати хімічного тесту на приховану кров. Саме тому перед його проведенням рекомендовано уникати вживання нестероїдних протизапальних препаратів (за сім днів до тестування), вітаміну С (більше ніж 250 мг в день), цитрусових і соків (упродовж трьох днів перед тестуванням, тому що результат може виявитися негативним навіть за наявності крові) та червоного м'яса (яловичини, баранини або печінки за три дні до тестування, тому що компоненти крові в м'ясі можуть визначати як позитивний результат тесту).

Для проведення імунохімічного тестування зразок калу змішують із розчином, що містить антитіло до глобіну – білкової частини молекули гемоглобіну. Антитіло поєднують із невеликою кількістю золота. Якщо антитіло та золото вступають у реакцію з глобіном у калі, весь цей комплекс осідає з розчину як помітна на тест-смужці лінія. Фекальний імунохімічний тест (FIT) ще називають імунохімічним аналізом калу на приховану кров (iFOBТ). Його важливою перевагою є відсутність перехресної реакції з іншими видами гемоглобіну (наприклад, наявним у м'ясі), проте він не виявляє кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Сучасним методом дослідження є тест ДНК калу (також відомий як багатоцільовий аналіз ДНК калу, або МТ-sDNA). Він полягає в пошуку фрагментів ДНК пухлини або поліпів. Колоректальний рак або поліпи часто мають мутації ДНК у певних генах. Клітини з цими мутаціями потрапляють у кал, у якому тести допомагають їх виявити.

Таблиця 5.2 – Переваги та недоліки скринінгових методів

Метод дослідження	Перевага	Недолік
<p>Фекальний імунохімічний тест (FIT)</p>	<p>Немає прямого ризику для товстої кишки; не потрібні підготовка кишечника, додержання дієти й зміна режиму приймання ліків; зразки калу можна відібрати вдома; недорогий</p>	<p>Можна не діагностувати поліпів і раку; імовірний хибнопозитивний результат; варто проводити щороку; колоноскопія є обов'язковою, якщо тест позитивний</p>
<p>Дослідження калу на приховану кров із використанням гваяків (gFOBT)</p>	<p>Немає прямого ризику для товстої кишки; не потрібна підготовка кишечника; зразки калу можна відібрати вдома; недорогий</p>	<p>Можна не діагностувати поліпів та раку; ймовірний хибнопозитивний результат; варто проводити щороку; колоноскопія є обов'язковою, якщо тест позитивний; необхідні додержання дієти й зміна режиму приймання ліків</p>
<p>Аналіз ДНК калу</p>	<p>Немає прямого ризику для товстої кишки; підготовка кишечника не потрібна, додержання дієти та зміна режиму приймання ліків; зразки калу можна відібрати вдома</p>	<p>Можна не діагностувати поліпів і раку; ймовірний хибнопозитивний результат; варто проводити кожні три роки; колоноскопія є обов'язковою, якщо тест позитивний; дорогавартісний</p>

Продовження таблиці 5.2

Метод дослідження	Перевага	Недолік
Колоноскопія	Зазвичай вдається оглянути всю товсту кишку; можна зробити біопсію й видалити поліпи; потрібно виконувати кожні 10 років; допомагає виявити інші захворювання	Можна не помітити невеликих поліпів; необхідна повна підготовка кишківника; є невеликий ризик кровотеч, перфорацій кишківника, інфекції
Віртуальна комп'ютерно-томографічна колоноскопія	Швидкий і безпечний метод дослідження; можна побачити всю товсту кишку; потрібно виконувати 1 раз на 5 років; не потрібна седація	Можна не помітити невеликих поліпів; необхідна повна підготовка кишківника; імовірний хибнопозитивний результат; організм зазнає впливу невисокої дози випромінювання; під час дослідження неможливо видалити поліпів; колоноскопія є обов'язковою, якщо тест позитивний
Ректороманоскопія	Швидкий та безпечний метод дослідження; не потрібні повна підготовка кишківника й седація; потрібно виконувати 1 раз на 5 років	Можливо оглянути лише третину товстої кишки; можна не помітити невеликих поліпів; необхідна повна підготовка кишківника; пацієнт може відчувати дискомфорт; є дуже незначний ризик кровотечі, інфекції чи розриву кишки

Лікування. Обсяг і характер хірургічного втручання з приводу раку ободової та прямої кишок залежить від локалізації пухлини, ступеня поширеності процесу, наявності ускладнень, загального стану пацієнта.

При раку сліпої кишки, висхідної ободової кишки, печінкового кута ободової кишки й проксимального відділу попереково-ободової кишки адекватним об'ємом є правобічна геміколектомія.

Якщо пухлина локалізується в середній третині поперечно-ободової кишки, то найчастіше виконують сегментарну резекцію. За певних умов обсяг оперативного втручання обмежують розширеною правобічною геміколектомією (рис. 5.2).

Резекція кишки з анастомозом

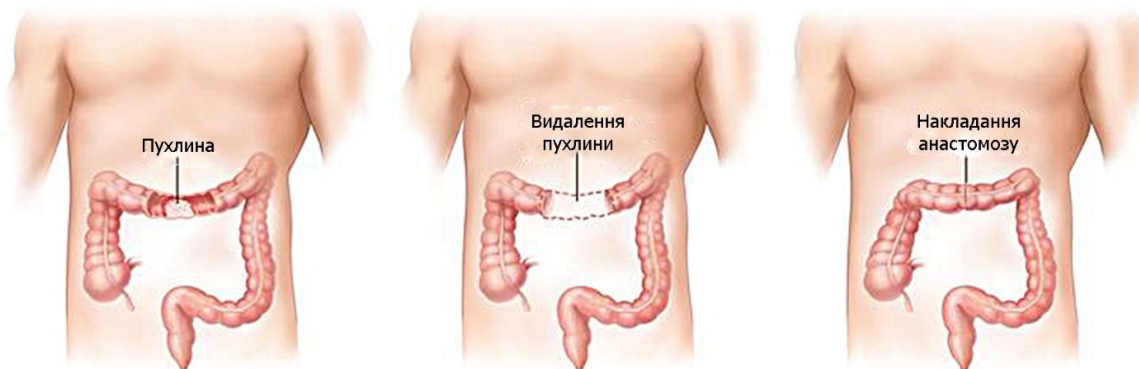


Рисунок 5.2 – Резекція кишки з анастомозом

У разі ураження пухлиною дистальної третини поперечно-ободової кишки, селезінкового кута, низхідного відділу ободової кишки необхідною операцією є лівобічна геміколектомія.

Вибір хірургічної тактики при раку прямої кишки залежить від локалізації пухлини та поширеності процесу:

1) *рак ректосигмоїдного й верхньоампулярного відділів прямої кишки:*

а) у разі локалізованого пухлинного процесу (розміри пухлини не перевищують 5 см) і відсутності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів виконують черезочервинну (передню) резекцію;

б) якщо розміри пухлини більші ніж 5 см та є підозра на наявність регіонарних метастазів, показаний комбінований метод, за якого, крім хірургічного лікування, проводять неоад'ювантну променеви терапію;

в) якщо анастомоз неможливо накладати одномоментно, доречна операція Гартмана – видалення частини сигмоподібної й прямої кишок із виведенням на передню черевну стінку протиприродного заднього проходу (колостоми);

2) *рак середньоампулярного відділу прямої кишки:*

а) у разі розміщення пухлини вище за 9–10 см від перехідної складки та відсутності регіонарних метастазів виконують черезочеревинну (передню) резекцію;

б) якщо пухлина розміщена вище за 6 см від перехідної складки, поширюється на регіонарні лімфатичні вузли, параректальну клітковину, показана черевно-анальна резекція;

в) у разі ускладненого пухлинного процесу (непрохідності, запалення, нориці) пацієнтам похилого віку з тяжкою супутньою патологією проводять черевно-промежинну екстирпацію прямої кишки.

Усі методи хірургічного лікування за такої локалізації поєднують із неоад'ювантною променевою терапією;

3) *рак нижньоампулярного відділу*: у разі розміщення пухлини нижче ніж 5 см від перехідної складки, потрібна черевно-промежинна екстирпація прямої кишки.

Усі методи хірургічного лікування за цієї локалізації поєднують із неоад'ювантною променевою терапією.

Первинну пухлину в товстій або прямій кишці видаляють хірургічним способом, але колоректальний рак здатний поширюватися на інші органи, зокрема печінку. Такі метастази іноді можуть бути видаленими хірургічно або іншими методами, такими як абляція або емболізація. Ці втручання є найкращими варіантами вибору для пацієнтів із рецидивом захворювання після хірургічного лікування або протипоказання до операції.

Абляція належить до процедур, за допомогою яких можна видалити невеликі (діаметром менші ніж 4 см) пухлини. Розрізняють декілька її видів. За радіочастотної абляції використовують високоенергетичні радіохвилі для знищення пухлинних клітин. Її виконують під контролем КТ або УЗД. Тонкий голчастий зонд вводять у пухлину через шкіру. Потім посилають на кінчик зонда електричний струм, випускаючи високочастотні радіохвилі, що нагрівають і руйнують ракові клітини.

Мікрохвильова абляція – це новий метод, застосовуваний для лікування метастазів у печінці. Для створення високих температур через зонд спрямовують електромагнітні мікрохвилі, що швидко знищують пухлину. Це лікування показне для ерадикації більших пухлин (діаметром до 6 см).

Алкогольна абляція полягає у виконанні черезшкірної ін'єкції етанолу. Концентрований спирт вводять безпосередньо в пухлину. Зазвичай це роблять через шкіру за допомогою голки, спрямованої під контролем УЗД або КТ.

Кріохірургія (кріотерапія, або кріоабляція) знищує пухлину, заморожуючи її тонким металевим зондом. За допомогою цього методу можна видаляти великі метастази, але іноді потрібна загальна анестезія.

Емболізація є ще одним методом лікування метастатичних пухлин. Під час процедури в кровеносні судини вводять спеціальні речовини, щоб блокувати або зменшувати приплив крові до метастазу в печінці. Особливість печінки – два джерела кровопостачання: більшість нормальних клітин отримують кров із гілок ворітної вени, але метастази зазвичай кровопостачаються з гілок печінкової артерії. Блокування гілки печінкової артерії, що живить пухлину, допомагає знищити метастаз, не пошкодивши великої частини здорових клітин.

Емболізація передбачає видалення пухлин, занадто великих для лікування методом абляції (діаметром зазвичай більших ніж 5 см). Цей метод не показаний пацієнтам із пошкодженням печінки внаслідок таких захворювань, як гепатит або цироз.

Виділяють три основних типи емболізаційних процедур, застосовуваних для лікування колоректального раку, що поширився на печінку: артеріальну емболізацію, хіміоемболізацію (поєднує емболізацію з хіміотерапією) та радіоемболізацію (поєднує емболізацію й променеви терапію).

Променева терапія – поширений метод лікування пацієнтів, хворих на рак товстої кишки. Залежно від послідовності застосування іонізуючого випромінювання розрізняють передопераційну, інтраопераційну та післяопераційну променеви терапію.

Передопераційна променеви терапія може бути двох типів: опромінення операбельних і неоперабельних форм раку. Відмирання пухлинних клітин приводить до зменшення розміру пухлини, її відмежування від сусідніх здорових тканин завдяки розростанню сполучної тканини. Сама пухлинна клітина втрачає здатність до репродукування й імплантації, що дуже важливо під час операції, упродовж якої пухлинні емболи можуть потрапляти в судинне русло. Сумарна вогнищева доза опромінення становить 40 Гр, разова – 2 Гр.

Інтраопераційна променеви терапія дозволяє максимально опромінити пухлину, зони регіонарного метастазування, мінімально пошкодивши здорові тканини. Під час операції опромінюють ложе пухлини дозою 10–20 Гр. Найбільш активно цей метод застосовують у Японії й США. Інтраопераційну променеви терапію можуть доповнювати перед- і післяопераційною. Останню застосовують вищими дозами – 50–60 Гр. Ураховуючи механізм пошкодження здорових і пухлинних клітин, більш доцільною є передопераційна променеви терапія.

Крім дистанційної, можливе проведення ендокавітальної та інтерстиціальної брахітерапії. Для виконання ендокавітальної променевої терапії в пряму кишку поміщають маленький балоноподібний пристрій для

високоінтенсивного опромінювання впродовж декількох хвилин. Цей тип лікування застосовують для видалення невеликих пухлин прямої кишки.

Інтерстиційна брахітерапія полягає у введенні трубки з радіоактивними гранулами в пряму кишку. Випромінювання поширюється лише на короткі відстані, обмежуючи шкідливий вплив на прилеглі здорові тканини.

Для проведення **хіміотерапії** додержуються схем із цисплатином, фторурацилом, блеоміцином, оксаліплатином, кселодою, іринотеканом. Її застосовують у неоад'ювантному й ад'ювантному режимах.

Разом із хіміотерапією можливе проведення таргетної терапії. Для цього виду лікування показані препарати бевацизумаб (авастин) і рамуцирумаб, здатні інгібувати ендотеліальний фактор росту судин (VEGF). Завдяки порушенню васкуляризації пухлини вони пригнічують її живлення, дихання та ріст, а також зменшують метастатичний потенціал.

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) – це білок, що допомагає раковим клітинам рости. Препарати, спрямовані на EGFR, можна використовувати для лікування певних поширених форм раку товстої або прямої кишки. До них належать цетуксимаб (Ербітукс) та панітумумаб (вектибікс).

Регорафеніб (стіварга) – препарат таргетної терапії, відомий як інгібітор кінази. Він блокує кілька кіназних білків, здатних стимулювати пухлинний ріст та неоангіогенез. Цей препарат використовують для лікування метастатичного колоректального раку, якщо інші препарати більше не допомагають.

Імунотерапія показана пацієнтам із метастатичним колоректальним раком. Призначають моноклональні антитіла: іпілілумаб (ipilimumab), ніволумаб (nivolumab), пембролізумаб (pembrolizumab), що є інгібіторами імунних контрольних точок. Ніволумаб і пембролізумаб блокують взаємодію між рецептором програмованої смерті (PD-1) та його лігандами (PD-L1 і PD-L2). Іпілілумаб є антитілом людини, що зв'язує антиген CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) – молекулу цитотоксичних Т-лімфоцитів, що відіграє важливу роль у регуляції природних імунних відповідей. Отже, таким способом стимулює імунну систему пацієнта, що починає знищувати пухлинні клітини.

Прогноз для пацієнтів із колоректальним раком може бути різним. Він залежить від розміру первинної пухлини, її локалізації, поширеності процесу, ступеня диференціювання, розвитку ускладнень та інших факторів.

6 Рак печінки

Епідеміологія. Рак печінки посідає 5-те місце в чоловіків і 8-ме місце в жінок серед усіх злоякісних новоутворень у світі. Його поширеність у різних країнах дуже варіабельна. Згідно зі статистичними даними, близько 85 % випадків діагностують у країнах із високим ступенем інфікування гепатитом В (Центральній Африці, країнах Південно-Східної Азії). Саме тому в Тайвані, Південно-Східному Китаї, Японії захворюваність на рак печінки становить 23–40 на 100 тис. населення, а в США та Європі – близько 2–7 на 100 тис. населення.

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, – 4,1 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 3,3 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 3,3 на 100 тис. населення, а смертність – 2,7 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють приблизно вдвічі частіше за жінок. Ця нозологія найбільш поширена в Дніпропетровській, Херсонській, Кіровоградській областях.

Гепатоцелюлярний рак (ГЦР) здебільшого виникає на тлі цирозу. Серед хворих на рак печінки більше ніж у 80 % попередньо діагностували цироз. Найчастішою причиною його розвитку є гепатити В та С. Алкогольний цироз також сприяє розвитку ГЦР, але значно менше. Тирозинемія, спадковий гемохроматоз також можуть призводити до ГЦР, але їх частка дуже мала, тому питома вага раку, що виникає на цьому тлі, порівняно невелика.

Гепатит В. Вірусний гепатит В (HBV) залишається одним із найважливіших факторів, що сприяють розвитку ГЦР. За даними ВООЗ, 350 млн осіб по всьому світу мають у крові поверхневий антиген гепатиту В. Більшість із них інфіковані в дитинстві або перинатально. Як наслідок до 20 % населення Південної Африки й Південно-Східної Азії є носіями HBsAg. В економічно розвинених країнах кількість осіб, інфікованих гепатитом В, незначна. Крім того, зараження відбувається в більш пізньому віці. Його основними шляхами є статевий і гемотрансфузійний.

Гепатит С. Вірусний гепатит С (HCV) не менш небезпечний ніж гепатит В. Сам вірус був відкритим у 1989 році, тому його роль у виникненні ГЦР довели пізніше. Проміжок часу, потрібний для розвитку пухлини, доволі великий, і становить близько 30 років. За приблизними даними, серед HCV-інфікованих осіб у 20–25 % розвинеється цироз, із яких у 20–25 % виникне ГЦР. Вірусний гепатит С є основною причиною ГЦР в економічно розвинених країнах.

Афлатоксин. Афлатоксин виробляють плісєневі грибки *Aspergillus flavus* та *Aspergillus parasiticus*. Ця речовина здатна перетворюватися на епоксид, що є канцерогеном. Люди контактують із афлатоксином під час

вживання в їжу заражених продуктів, таких як пшениця, рис, горіхи, кукурудза, або продуктів тваринного походження, якщо тварин годували зараженим кормом. Ризик розвитку ГЦР залежить від тривалості вживання афлотоксину та його кількості. Середня токсична доза, необхідна для розвитку пухлини в людини становить 132 мкг/кг/добу. Найбільше із афлатоксином контактують жителі півдня Китаю та Південно-Східної Африки.

Макроскопічно первинна пухлина печінки може бути масивною, вузловою або дифузною форм.

Масивна форма має два варіанти. У першому вона репрезентована одним великим вузлом (масивна проста форма), в другому – одним великим вузлом із метастазами по периферії (масивна форма із сателітами).

Вузлова форма раку: в паренхімі печінки зазвичай знаходять декілька порівняно однакових за розміром пухлинних вузлів, розміщених в одній чи в обох частинах печінки. Основного вузла виділити не вдається. Навколо основних великих вузлів можуть бути дрібні метастатичні вогнища. По центру пухлинних вузлів часто виникає некроз із крововиливами. Іноді окремі вогнища зливаються й утворюють великі конгломерати різноманітних форм.

Дифузна макроскопічна форма трапляється значно рідше та істотно відрізняється від двох попередніх. Має вигляд нерівномірної інфільтрації печінки або множинних дрібних пухлинних вузлів, що важко диференціювати з вузлами регенераторної гіперплазії. Завжди уражені обидві частини печінки. Здебільшого виникає на тлі цирозу.

Гістологічно розрізняють зазначені далі форми раку.

Гепатоцелюлярний рак (печінковоклітинний рак) виникає з печінкових клітин. Найпоширеніший серед пухлин печінки (58–76 %), вдвічі частіший у чоловіків, ніж у жінок. Злоякісна пухлина утворена клітинами, що нагадують гепатоцити. Часто асоційована з цирозом печінки. Розвивається як один, рідше декілька пухлиноподібних утворів. Характерні місцевий інвазивний ріст і м'яка консистенція (щільна консистенція свідчить про наявність колагенової стромі). Часто пухлина проростає в діафрагму. Віддалені метастази переважно виявляють у легенях (до 45 % випадків).

Холангіоцелюлярний рак (холангіокарцинома, холангіома) виникає з клітин епітелію жовчних проток, становить 5–35 % усіх первинних злоякісних пухлин печінки. Щільна пухлина сіруватого кольору. Здебільшого розвивається в осіб віком 50–70 років, з однаковою частотою в чоловіків і жінок. Із цирозом печінки пов'язана рідко. Метастазує в регіонарні лімфатичні вузли або інші відділи печінки.

Нерідко трапляються залозисто-плоскоклітинний та плоскоклітинний рак, причиною розвитку яких є метаплазія епітелію жовчних проток.

Змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак містить елементи як ГЦР, так і ХЦР. Для такого типу пухлин характерна секреція жовчі й слизу. Трапляється дуже рідко.

Гепатобластома становить 1–6 % усіх злоякісних пухлин у дітей і до 75 % усіх дитячих злоякісних пухлин печінки. Розвивається переважно в дітей до двох років. Іноді у хворих є уроджені аномалії розвитку. Має вигляд чітко обмеженої, частково інкапсульованої пухлини. У дорослих трапляється дуже рідко.

Мікроскопічно виділяють епітеліальний і змішаний (епітеліально-мезенхімальний) варіанти гепатобластоми. Епітеліальний компонент зазвичай складається з двох типів клітин – ембріональних та фетальних. За змішаного типу, крім епітеліального компонента, можуть спостерігатися вогнища саркоми, що відповідають остеогенній саркомі, хондро- чи рабдоміосаркомі.

TNM класифікація (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

TO – неможливо визначити первинну пухлину;

T1a – солітарна пухлина, не більша ніж 2 см у найбільшому вимірі, з наявністю або відсутністю судинної інвазії;

T1b – солітарна пухлина, більша за 2 см у найбільшому вимірі, без судинної інвазії;

T2 – солітарна пухлина, більша за 2 см у найбільшому вимірі, із судинною інвазією або множинні пухлини, менші ніж 5 см у найбільшому вимірі;

T3 – множинні первинні вузли, один із яких перевищує 5 см у найбільшому вимірі;

T4 – солітарна або множинна первинна пухлина будь-якого розміру з інвазією у велику гілку ворітної або печінкової вени чи сусідні органи (зокрема діафрагму, але за винятком жовчного міхура) або проростанням у вісцеральну очеревину.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази:

M0 – немає віддалених метастазів;

M1 – віддалені метастази.

Таблиця 6.1 – Стадії раку печінки

Стадія I A	T1a	N0	M0
Стадія I B	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III A	T3	N0	M0
Стадія III B	T4	N0	M0
Стадія IV A	Будь-яка T	N1	M0
Стадія IV B	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Клініка. Початок захворювання безсимптомний. Клінічна симптоматика, характерна для поширеного ракового процесу:

- 1) гепатомегалія (у 88 % випадків);
- 2) скимний біль у правому підребер'ї;
- 3) загальне нездужання, лихоманка;
- 4) втрата ваги (85 %);
- 5) болісний під час пальпації пухлиноподібний утвір у черевній порожнині;
- 6) ознаки печінкової недостатності (60 %);
- 7) жовтяниця, асцит (на пізніх стадіях);
- 8) внутрішньочеревна кровотеча, що супроводжується геморагічним шоком (у 10–15 % пацієнтів);
- 9) можливі ендокринологічні порушення (наприклад, синдром Кушинга), що пов'язано із секрецією пухлиною гормоноподібних речовин.

Більшість клініцистів користується Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) класифікацією, що враховує розмір пухлини, інвазію в судини, наявність віддалених метастазів, функціональний стан печінки й загальний стан здоров'я пацієнта.

Таблиця 6.2 – Класифікація раку печінки за BCLC

Стадія	Критерій
Дуже рання гепатоцелюлярна карцинома (стадія 0)	Одинична пухлина, діаметром менша ніж 2 см. Немає судинної інвазії. У пацієнта гарний стан здоров'я (ECOG* 0) і добре збережена функція печінки (клас Child-Pugh A)
Рання гепатоцелюлярна карцинома (стадія A)	Одинична пухлина, діаметром більша за 2 см або до 3 вузликів, менших ніж 3 см. ECOG* 0 та збережена функція печінки (клас Child-Pugh A або B)

Продовження таблиці 6.2

Стадія	Критерій
Проміжна гепатоцелюлярна карцинома (стадія B)	Множинні безсимптомні вузли без інвазії в судини, збережена функція печінки (Child-Pugh класу A або B), ECOG* 0
Метастатична гепатоцелюлярна карцинома (стадія C)	Симптоми пухлинного процесу в печінці, збережена функція органа, ECOG* 1–2. Макроваскулярна інвазія (сегментарна або портална), позапечінкове поширення (ураження лімфатичних вузлів або поява віддалених метастазів)
Термінальна гепатоцелюлярна карцинома (стадія D)	Кінцева стадія функції печінки ECOG* 3 або 4

*Eastern Cooperative Oncology Group

Діагностика. Рак печінки діагностують за допомогою наведених далі методів дослідження:

1) анамнезу, клінічних симптомів (варто брати до уваги ймовірність метастатичного ураження печінки, що спостерігається значно частіше);

2) фізикального обстеження (огляду, пальпації);

3) лабораторного дослідження: можливі відхилення у функціональних пробах печінки (підвищений рівень білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази та знижений рівень загального білка й альбуміну). У 70–90 % хворих на рак печінки виявляють АФП (α -фетопротеїн), що в нормі продукується жовтковим мішком ембріона та повністю зникає до моменту народження дитини. Для ранньої діагностики захворювання тест на АФП можна використовувати для скринінгу;

4) інструментальних методів дослідження. За допомогою УЗД, КТ, МРТ, черезшкірної біопсії й діагностичної лапароскопії з біопсією діагноз можна встановити в 90 % випадків (рис. 6.1).

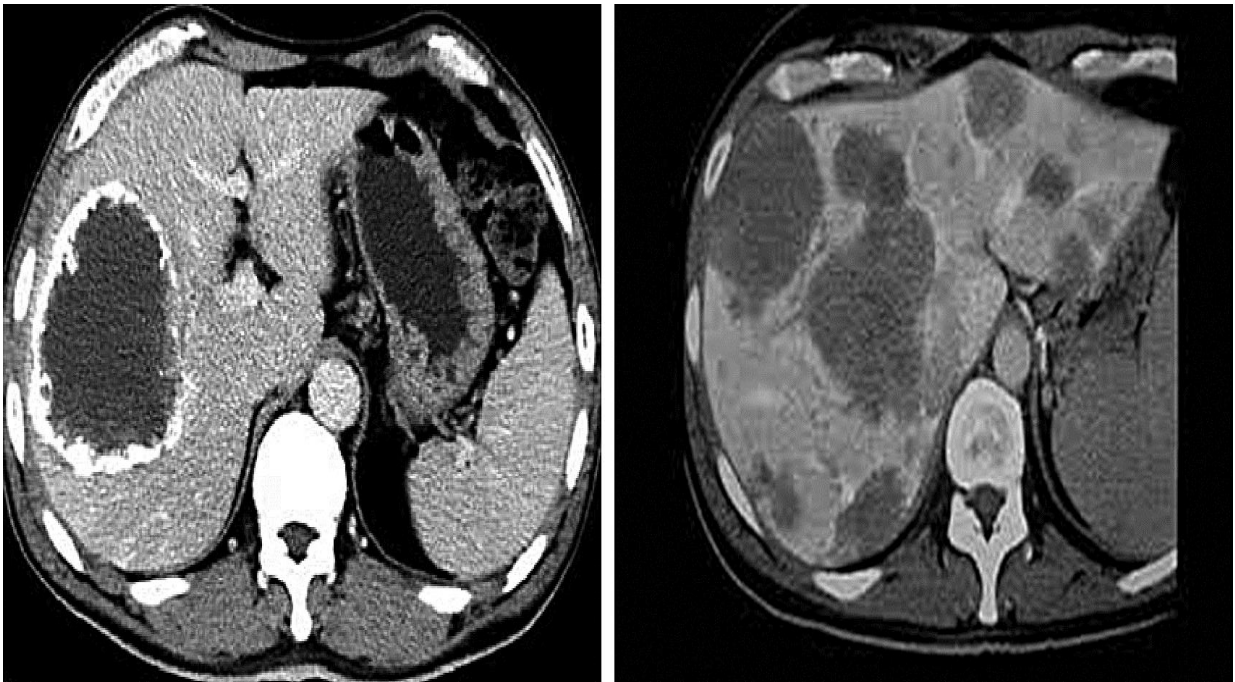


Рисунок 6.1 – Ураження печінки злоякісною пухлиною. Візуалізація методом комп'ютерної томографії

Метастатичне ураження печінки трапляється значно частіше, ніж первинні пухлини. Печінка – типова локалізація гематогенних метастазів пухлин. Це явище не залежить навіть від того, системою ворітної вени чи іншими венами великого кола кровообігу дрениється первинна пухлина. Але основним шляхом поширення метастазів у печінку є система ворітної вени, тому всі злоякісні пухлини, пов'язані з цією системою, є основними джерелами метастазів у печінку. При раку шлунка, товстої кишки, молочної залози, легенів їх виявляють приблизно в половини хворих. При раку підшлункової залози, стравоходу, меланомі значна питома вага метастатичного ураження. Дуже рідко трапляються метастази в печінку при злоякісних пухлинах ротової порожнини, глотки, передміхурової залози, сечового міхура. Майже ніколи не поширюється в печінку рак шкіри (рис. 6.2).

Єдиним радикальним методом лікування раку печінки є виконання гепатектомії з алотрансплантацією печінки. У разі обмеженого ураження печінки можливі резекція частини (гемігепатектомія) або сегментарна резекція. Частота операційної летальності – більше ніж 20 %, а в пацієнтів із супутнім цирозом печінки може досягати 60 %.

Артеріальна емболізація й хіміоемболізація – методи, які полягають у катетеризації печінкової артерії через стегнову артерію та черевний стовбур, що дозволяє емболізувати судини, через які пухлина кровопостається. Крім того, хіміотерапевтичні препарати, що вводять через катетер, створюють високу концентрацію цитостатиків біля пухлини. Процедуру виконує під місцевою або загальною анестезією. Спочатку як емболізувальний агент використовували желатинову губку. Зараз розроблені інші засоби для редукції кровотоку (спонгель, спонгостан, мікросфери з альбуміном, іванол, ліпідол). Іноді додатково вводять хіміопрепарати, такі як цисплатин, доксорубіцин, мітоміцин. Як наслідок спостерігається ішемія й протипухлинна дія цитостатика. Лікування може мати побічні ефекти. Іноді виникає нудота, блювання, біль, лихоманка, енцефалопатія, асцит, зростання рівня трансаміназ. Можливе формування абсцесів та емболія артерій, що кровопостають здорові тканини. Повторно процедуру хіміоемболізації можна виконувати через 2–3 місяці.

Емболізація ворітної вени. Показана як самостійний метод або передопераційне лікування перед резекцією печінки. У пацієнтів із нерезектабельними метастазами в печінку показники виживаності після застосування хіміоемболізації ворітної вени та її поєднання з хіміоемболізацією печінкової артерії значно перевищують показники після системної й регіонарної хіміотерапії.

Радіочастотна абляція у хворих із метастазами в печінку. Метою цього методу лікування є повний некроз метастатичного вогнища в печінці та покращання показників тривалої безрецидивної виживаності. Доцільне проведення радіочастотної абляції пацієнтам із первинним раком печінки на тлі цирозу, тому що в такому разі можливості хірургічного методу значно обмежені ризиком розвитку печінкової недостатності. Летальність не перевищує 0,8 %. Водночас частота повних некрозів може становити до 95 %.

Хіміотерапія забезпечує тимчасове покращення в 20–25 % випадків. Хіміотерапевтичні препарати, введені внутрішньовенно, майже неефективні. Препаратом, що достовірно збільшує загальну виживаність в рандомізованих дослідженнях і показаний для використання як перша лінія терапії, є сорафеніб (нексавар). Сорафеніб діє способом інгібування множинних внутрішньоклітинних (с-RAF, BRAF, мутантних BRAF) та клітинних

поверхневих кіназ (KIT, Fms-пов'язаної тирозинкінази, RET-папілярної тиреоїдної карциноми, рецепторів ендотеліального фактора росту судин (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 та тромбоцитарного фактора росту (PDGFR- β)). Ці кінази беруть участь у передаванні сигналів пухлинних клітин, ангиогенезі й апоптозі. Препарат застосовують дозою 800 мг двічі на день. Він офіційно зареєстрований у більше ніж 60 країнах світу для лікування гепатоцелюлярної карциноми. В Україні сорафеніб був схваленим FDA в листопаді 2007 року.

У липні 2018 року FDA дозволила використання левантинібу як першої лінії терапії гепатоцелюлярної карциноми. Ленватиніб також належить до інгібіторів тирозинкіназних рецепторів, що інгібує кіназну активність рецепторів ендотеліального фактора росту судин VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 та рецептори факторів росту фіброblastів (FGF) FGFR1, 2, 3 і 4; PDGFR- α ; KIT; RET.

Регорафеніб здатний інгібувати кіназну активність рецепторів ендотеліального фактора росту судин VEGFR2, VEGFR3, тромбоцитарного фактора росту PDGFR- β та KIT, впливаючи на ангиогенез і поділ клітин. Препарат схвалений FDA у квітні 2017 року як друга лінія терапії гепатоцелюлярної карциноми.

Ніволумаб – повністю гуманізовані моноклональні антитіла, що блокують взаємодію PD-1 (рецепторів програмованої загибелі клітин) із його лігандами (PD-L1). Цей препарат використовують у разі неефективності терапії препаратами першої лінії.

Підвищена експресія VEGF і VEGFR2 пов'язана з високою експресією α -фетопротейну (AFP) у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою. Рамуцірумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом, орієнтованим на VEGFR2. На сьогодні препарат затверджений FDA для лікування раку не лише раку печінки, а й шлунка, колоректального раку й недрібноклітинного раку легенів.

У клінічних дослідженнях продовжують вивчати ефективність поєднання блокаторів рецепторів PD-L (програмованої загибелі клітин) і CTLA-4 (цитотоксичних лімфоцитів 4).

Прогноз. У разі оперованих пухлин середня тривалість життя пацієнтів становить три роки, а в разі неоперабельних – після встановлення діагнозу лише 4 місяці. У результаті застосування таргетної терапії можливе значне покращання виживаності пацієнтів.

7 Рак підшлункової залози

Епідеміологія. Останнім часом в Україні спостерігається зростання захворюваності на рак підшлункової залози (РПЗ). Частка РПЗ серед усіх злоякісних пухлин становить 3,3–3,9 %. Хворіють переважно чоловіки віком понад 50 років. Захворюваність у розвинених країнах є вищою, ніж у країнах, що розвиваються. У жителів Північної Європи й серед афроамериканців США захворюваність на рак підшлункової залози досягає 11,0–12,5 на 100 тис. населення, у той час як у Південній Європі – лише 2,2–6,0 на 100 тис. населення.

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, – 11,8 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 9,2 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 12,2 на 100 тис. населення, а смертність – 8,1 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють незначно частіше за жінок (у співвідношенні 1,3:1 відповідно). Найбільш поширеною ця нозологія є в Дніпропетровській, Вінницькій, Черкаській і Кіровоградській областях.

Етіологія. Доведеною в розвитку раку підшлункової залози є роль тютюнопаління. Ризик зростає з кількістю випалених сигарет. Вважають, що причиною цього є нітрозосполуки – канцерогени, наявні в тютюновому димі.

Алкоголізм, хронічний панкреатит, інфекції (*H. pylori*, HBV, HCV) також підвищують ризик захворюваності на РПЗ. Цукровий діабет упродовж більше ніж 5 років може бути причиною розвитку раку. Водночас тривають суперечки щодо того, який процес є первинним у разі нетривалого підвищення цукру в крові: рак чи цукровий діабет. Частина науковців і лікарів вважають, що цукровий діабет є одним із симптомів раку підшлункової залози, а не фактором ризику його розвитку.

Споживання великої кількості масла, сала, жирного м'яса та насичених жирних кислот, що містять ці продукти, може бути фактором ризику розвитку цієї патології. У процесі кулінарного оброблення м'яса утворюються нітрозосполуки й ароматичні білки, що мають канцерогенні властивості. Вживання великої кількості фруктів та овочів, навпаки, впливає протективно. Раніше вважали, що кава може провокувати появу раку підшлункової залози. Зараз ця теорія спростована.

Інколи чинником розвитку зазначеної патології можуть бути професійно необхідні шкідливі сполуки, пов'язані з впливом таких хімічних речовин, як хлоргідрокарбонатні розчинники, сполуки нікелю й хрому, кремнієвий пил, пестициди, стирол.

Підвищений індекс маси тіла (ІМТ) та абдомінальне ожиріння пов'язані зі збільшенням ризику раку підшлункової залози в чоловіків і жінок Північної

Америци, Європи та Азії. Це було доведено в декількох клінічних дослідженнях. У групі ризику перебувають особи з ІМТ, вищим за 25, але особливо небезпечний ІМТ, вищий ніж 35. Потрібно зазначити той факт, що серед пацієнтів, які не були курцями, в групі ризику перебували особи з нормальним ІМТ (21–25). Отже, дуже важливим є уникнення розвитку абдомінального ожиріння й підтримання достатньої фізичної активності як значущих чинників у профілактиці раку підшлункової залози.

Однією з причин виникнення раку підшлункової залози є генетична схильність і генетичні неопластичні синдроми:

1) синдром спадкового раку молочної залози та яєчників, спричинений мутаціями генів BRCA1 або BRCA2;

2) спадковий рак молочної залози, спричинений мутаціями гена PALB2;

3) синдром сімейної атипової множинної меланоми (FAMMM), спричинений мутаціями гена p16/CDKN2A і пов'язаний із розвитком меланомами шкіри, а також пухлин центральної нервової системи;

4) сімейний панкреатит, зазвичай спричинений мутаціями гена PRSS1;

5) синдром Лінча, також відомий як спадковий неполіпозний колоректальний рак (HNPCC), найчастіше спричинений дефектом гена MLH1 або MSH2;

б) синдром Пейтца – Єгерса, спричинений дефектами гена STK11. Проявляється поліпами в травному тракті й кількома іншими пухлинними захворюваннями.

Гістологічно розрізняють зазначені далі форми раку підшлункової залози.

1 Пухлини екзокринної тканини:

а) доброякісні: серозна цистаденома, муцинозна цистаденома, зріла кістозна тератома, внутрішньопотокова папілярна муцинозна аденома;

б) пухлини з проміжним ступенем злоякісності (розвитком дисплазії);

в) злоякісні: протокова аденокарцинома, гігантоклітинна пухлина, серозна цистаденокарцинома, муцинозна цистаденокарцинома, ацинарноклітинний рак, панкреатобластома та ін.

2 Пухлини ендокринної тканини підшлункової залози:

а) доброякісні: високодиференційована аденома;

б) пухлини з проміжним ступенем злоякісності (невизначеним злоякісним потенціалом): інсулінома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома та ін.;

в) злякисні: ендокринні карциноми (з установленим ступенем злякисності): інсулінома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, дрібноклітинний рак та ін.

Протокова аденокарцинома переважає серед варіантів пухлин, тому що вони трапляються дуже рідко. Частка екзокринних пухлин становить 75 %. Серед них 97 % – протокові аденокарциноми. Іноді виявляють мультицентричну локалізацію пухлини, а також дифузний рак, що уражає всю підшлункову залозу.

Найчастіше пухлина розвивається з епітелію вивідних проток підшлункової залози й має будову аденокарциноми різного ступеня диференціації. Локалізується в голівці підшлункової залози (до 80 %) і значно рідше – в тілі та хвості. Цей процес часто супроводжується хронічним панкреатитом, тому межі пухлини встановити досить важко.

Пухлина може поширюватися на дванадцятипалу кишку, загальну жовчну протоку, нервові волокна, лімфатичні вузли довкола загальної печінкової, селезінкової артерії, черевного стовбура. Гематогенне метастазування відбувається в печінку, легені, нирки, надниркові залози, кістки.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

TO – первинну пухлину неможливо визначити;

T1 – солітарна пухлина до 2 см у найбільшому вимірі;

T1a – пухлина до 0,5 см у найбільшому вимірі;

T1b – пухлина, більша за 0,5 см, але менша ніж 1 см у найбільшому вимірі;

T1c – пухлина, більша за 1 см, але менша ніж 2 у найбільшому вимірі;

T2 – солітарна пухлина від 2 см до 4 см у найбільшому вимірі;

T3 – пухлина, що перевищує 4 см у найбільшому вимірі;

T4 – пухлина з прямим поширенням на верхню брижову та/або загальну печінкову артерію.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в 1–3 регіонарних лімфатичних вузли;

N2 – метастази в більше ніж 4 регіонарних лімфатичних вузли.

М – віддалені метастази:

M0 – немає віддалених метастазів;

M1 – віддалені метастази.

Таблиця 7.1 – Стадії раку підшлункової залози

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I A	T1	N0	Mo
Стадія I B	T2	N0	M0
Стадія II A	T3	N0	M0
Стадія II B	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Будь-яка N	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Регіонарні лімфатичні вузли: лімфатичні вузли воріт печінки, печінкові (розміщені вздовж власної печінкової артерії), навколопортальні (вздовж ворітної вени) та абдомінальної частини нижньої порожнистої вени вище від печінкової вени (за винятком нижніх діафрагмальних вузлів).

Клініка. Основним клінічним проявом раку підшлункової залози є біль в епігастральній ділянці з іррадіацією в спину, іноді оперізувального характеру. Із ростом пухлини больовий синдром посилюється. Ще одним частим симптомом злоякісної пухлини підшлункової залози є зниження маси тіла. За локалізації пухлини в тілі й хвості залози схуднення відзначають в усіх хворих, при раку головки підшлункової залози маса тіла знижується в 92 % хворих. Цей симптом пов'язують із порушенням усмоктування жирів у кишечнику внаслідок недостатності секреторної функції підшлункової залози. У 64 % випадків раку головки підшлункової залози діагностують анорексію (за інших локалізацій пухлини цей симптом проявляється лише в 30 % пацієнтів).

Симптоматика хвороби залежить від стадії та локалізації пухлини. Раку головки підшлункової залози на початкових стадіях властиві загальні ознаки захворювання. Пацієнти скаржаться на загальну слабкість, зменшення маси тіла, тяжкість у надчеревній ділянці після споживання їжі, відрижку й метеоризм. Здебільшого вони відчувають скимний біль у надчерев'ї та правій підреберній ділянках.

Другий період перебігу захворювання починається з появи жовтяниці, що є наслідком стиснення пухлиною загальної жовчної протоки. Жовтяниця розвивається повільно, є стійкою, поступово прогресує, досягаючи значної інтенсивності. Шкіра набуває характерного зеленувато-землистого відтінку.

Важливим для діагностики є збільшення жовчного міхура, що пальпується як грушоподібний еластичний не болісний утвір (симптом Курвуазьє). Відсутність достатньої кількості жовчі й панкреатичного соку в кишечнику призводить до диспептичних розладів: втрати апетиту, відрази до м'ясної їжі, нудоти, відрижки, блювання, здуття живота, проносу. Кал масний та ахолічний. Сеча темна, а за кольором нагадує пиво.

Клінічна симптоматика раку тіла й хвоста підшлункової залози менша. Основною ознакою є біль, що з'являється лише тоді, коли пухлина досягає значних розмірів. Характер болю різний, періоди ремісії змінюються нападами сильного болю, що локалізується в надчеревній і пупковій ділянках, може віддавати в спину, поперек, ліве плече, інколи має оперізувальний характер. Сильний біль пояснюють стисканням або інфільтрацією пухлиною сонячного сплетення. Нерідко можна визначити пухлину під час пальпації живота. Проте це досить складно та можливо лише в разі її значних розмірів. Частіше в результаті об'єктивного дослідження, крім жовтяниці, визначають збільшення печінки й жовчного міхура. У разі проростання пухлини у дванадцятипалу кишку чи шлунок може з'явитися кровотеча або стеноз.

Рак тіла та хвоста підшлункової залози виявляють рідше й здебільшого на пізніх стадіях, тому що пухлини такої локалізації спричиняють механічну жовтяницю лише в 10 % випадків. Рак тіла залози швидко проростає у верхні брижові вени й артерії, ворітну вену. Іноді (у 10–20 % пацієнтів) унаслідок деструкції клітин, що виробляють інсулін, розвивається цукровий діабет. Пухлина хвоста підшлункової залози часто проростає у ворітну вену та селезінкові судини, що призводить до розвитку портальної гіпертензії зі збільшенням селезінки. За локалізації пухлини у хвості й тілі залози больовий синдром особливо виражений через проростання пухлиною сусідніх залоз і численних нервових сплетень.

Іноді ознакою раку підшлункової залози може бути тромбоз глибоких вен. Клінічними симптомами переважно є біль, набряк, почервоніння та відчуття жару в ураженій ділянці. Такий згусток може відірватися й потрапити до легенів, спричиняючи значне ускладнення дихання або біль у грудях. Цей стан називається тромбоемболією легеневої артерії. Проте тромб зазвичай не означає, що в пацієнта рак. Більшість згустків крові – наслідок впливу інших факторів.

За певних умов рак підшлункової залози спричиняє діабет, тому що пухлина руйнує клітини, що виробляють інсулін (В-клітини в острівцях Лангерганса). Симптоми цього стану є відчуття спраги та голоду, а також часто посилення діурезу. Проте здебільшого рак призводить до невеликих

змін рівня цукру в крові, що не спричиняють симптомів діабету, хоча їх можна виявити за допомогою аналізів крові.

Захворювання не завжди має настільки типовий перебіг, а встановити діагноз у ряді випадків значно складно, особливо при раку тіла й хвоста підшлункової залози. На думку вчених, про рак підшлункової залози свідчать такі дані, як літній вік хворого, жовтяниця без жовчнокам'яної хвороби в минулому, перебіг жовтяниці без лихоманки.

Діагностика. Діагноз раку підшлункової залози встановлюють за допомогою таких методів дослідження:

- 1) анамнезу, клінічних симптомів;
- 2) фізикального обстеження (огляду, пальпації);
- 3) візуалізаційних методів дослідження:

– УЗД, що дозволяє виявляти лише порівняно великі пухлини (солідні, гіпоехогенні щодо навколишньої паренхіми). Цей метод дослідження не ефективний для скринінгу й оцінювання стадії захворювання. Нормальний результат не спростовує раку підшлункової залози;

– ендоскопічного ультразвукового дослідження (EUS), що є більш точним, ніж абдомінальне УЗД і може бути дуже корисним у діагностиці раку підшлункової залози. Цей тест проводять за допомогою невеликого ультразвукового зонда на кінчику ендоскопа, що є тонкою гнучкою трубкою, використовуваною для огляду травного тракту й отримання біопсійних зразків пухлини;

– мультиспіральної КТ черевної порожнини і таза – базового методу візуалізаційної діагностики раку підшлункової залози, що дозволяє виявити рак та оцінити стадію хвороби (інфільтрацію великих судин, метастази в лімфатичні вузли й віддалені метастази);

– МРТ/МРХПГ (магнітно-резонансної холангіопанкреатографії). Чутливість і специфічність МРТ із контрастуванням подібна до КТ. Це неінвазивний метод оцінювання жовчовивідних шляхів та панкреатичної протоки, що не спричиняє ускладнень і дозволяє одержати таку саму інформацію, як і в результаті одночасного застосування КТ, ангіографії й ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії. Водночас вважають, що МРТ не має істотних переваг перед КТ у діагностиці раку ПЗ;

– ЕРХПГ (ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії), не рекомендованої як діагностичний метод, але показаної в разі одночасного лікувального втручання (наприклад, стентування звуженої загальної жовчної протоки). Загалом тест дозволяє візуалізувати протоки підшлункової залози й жовчні протоки, щоб оцінити їх стан: звужені, розширені чи заблоковані (рис. 7.1);

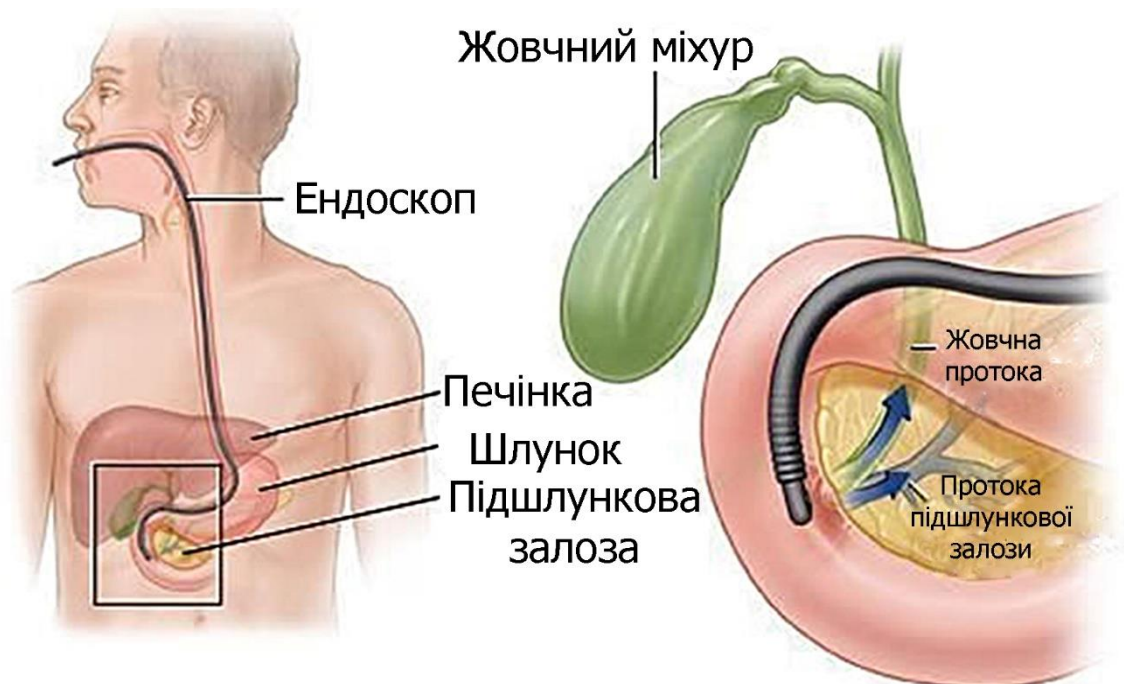


Рисунок 7.1 – Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

– біопсії новоутворення, виконуваної різними способами. Пункційну черезшкірну біопсію проводять під контролем УЗД або КТ. Під час ендоскопічного дослідження та лапароскопії також можливий забір матеріалу. Морфологічне дослідження потрібне для підтвердження діагнозу.

Якщо виявлено рак, можуть бути призначеними інші тести, наприклад дослідження на виявлення мутації певних генів, таких як BRCA (BRCA1 або BRCA2), EGFR і NTRK. Це може вплинути на лікувальну тактику та встановлення доцільності використання таргетної терапії;

– комп'ютерної томографії. Основними ознаками під час проведення КТ, що дозволяють запідозрити рак ПЗ, є локальне збільшення розмірів залози (90 %), горбисті контури ПЗ у цій ділянці (90 %), наявність пухлиноподібного вузла (85 %). Для раку ПЗ характерне гіподенсивне просвітлення, що виявляють у 85–90 % хворих. У результаті КТ можна визначити пухлинну інвазію перипанкреатичної клітковини. Розширення головної панкреатичної протоки способом КТ діагностують значно рідше, ніж УЗД. При раку головки збільшення діаметра головної протоки виявляють лише в 10–12 %, а в результаті УЗД – у 85–92 %. Ультразвукова діагностика і КТ взаємодоповнювальні дослідження, які варто застосовувати разом, що дозволяє підвищити точність діагностики ракового ураження залози до 90 %;

– тестування на онкомаркери СА19-9 і РЕА (раково-ембріональний антиген). Досить інформативним і добре вивченим онкомаркером є карбогідратний антиген СА19-9. Вважають, що при раку ПЗ цей маркер не лише є діагностично значущим, а й за його допомогою можна більш точно

визначити стадію раку, оцінити ефективність хірургічного та хіміопроменевого лікування, а ступінь зниження рівня СА19-9 після резекції ПЗ із приводу раку є прогностичним чинником. Маркер може бути використаним для динамічного спостереження за хворими. Діагностична чутливість СА19-9 при раку ПЗ становить 73–95 %. Недоліком СА19-9 є те, що його рівень перебуває в межах норми на ранніх стадіях раку ПЗ. Це ускладнює використання цього онкомаркера як скринінгу. За певних умов при поширеному раку ПЗ із множинними віддаленими метастазами рівень СА19-9 істотно не підвищується.

Підвищення рівня РЕА при раку ПЗ найчастіше свідчить про метастатичне ураження печінки. Пацієнти, у яких рівень цього маркера більший за 15 нг/мл, мають вірогідно меншу тривалість життя. Діагностичні можливості РЕА при раку ПЗ обмежені: чутливість становить 35–62 %, специфічність – 52–77 %, ефективність – 64–75 %. З огляду на все зазначене РЕА можна застосовувати для підвищення ефективності діагностики раку ПЗ лише в комплексі з іншими онкомаркерами;

– позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), що дозволяє кількісно оцінити концентрації радіонуклідів у пухлині й уражених нею лімфатичних вузлах на різних стадіях захворювання. Для цього під час ПЕТ застосовують радіофармацевтичні препарати, мічені циклотронними радіонуклідами. Позитронно-емісійна томографія має більше можливостей для виявлення пухлин, менших за 2 см, метастазів печінки, метастатичних лімфатичних вузлів, ніж КТ.

Лікування. Резекція підшлункової залози – єдиний метод, що дозволяєвилікувати рак (показана 15–20 % хворих). Радикальна панкреатодуоденектомія методом Віпла (Whipple) полягає у видаленні головки підшлункової залози, жовчного міхура, спільної жовчної протоки, дванадцятипалої кишки та пілоричної частини шлунка. Іноді цю операцію виконують методом Траверзо (Traverso), що полягає в збереженні пілоруса. Операція Віпла – дуже складне втручання, що потребує участі хірурга з великим умінням і досвідом. Вона має високий ризик ускладнень, що можуть бути небезпечними для життя. Близько 15 % пацієнтів помирають унаслідок хірургічних ускладнень: інфекцій, кровотеч, проблем із травленням. Операція загрожуює втратою ваги, зміною харчових звичок, діабетом.

Тотальна панкреатектомія є операцією вибору при мультифокальній пухлині. Віддалені результати операції значно гірші, ніж панкреатодуоденальної резекції. Зважаючи на це, зазначений тип втручання застосовують рідко. Жити без підшлункової залози можна. Але після видалення всієї підшлункової залози, пацієнти залишаються без клітин, що

виробляють інсулін і глюкагон, а отже, допомагають підтримувати безпечний рівень цукру в крові. Наслідком такого втручання є виникнення цукрового діабету тяжкого ступеня. Пацієнтам, які перенесли цю операцію, також потрібно приймати таблетки, що заміщають ферменти підшлункової залози, щоб мати можливість перетравлювати продукти.

Резекцію лише тіла й хвоста залози разом із селезінкою проводять у разі локалізації пухлини в лівій частині залози. Вона має назву дистальна панкреатектомія. Куску проксимальної частини підшлункової залози зашивають наглухо (рис. 7.2).

Видалення хвоста підшлункової залози із селезінкою

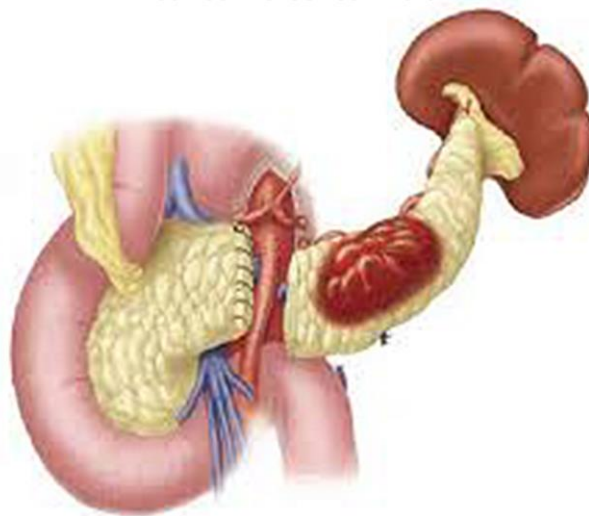


Рисунок 7.2 – Дистальна панкреатектомія

Післяопераційна летальність становить у середньому 10–15 %. У спеціалізованих хірургічних центрах цей показник не перевищує 5–8 %. Віддалені результати панкреатодуоденальної резекції та дистальної панкреатектомії також маловтішні. П'ятирічна виживаність зазвичай менша ніж 3–8 % .

Паліативні операції за неоперабельних форм раку підшлункової залози застосовують для усунення обтураційної жовтяниці та непрохідності дванадцятипалої кишки. Найбільш поширеними паліативними операціями є холецисто- й холедохоеюностомія на вимкненій петлі тонкої кишки.

Для того щоб покращити відтік жовчі та зменшити симптоми жовтяниці, якщо жовчна протока закупорена, а радикальна операція не передбачається, виконують стентування. У просвіт протоки ставлять стент (невелику трубку, зазвичай виготовлену з металу), щоб вона залишалася відкритою. Здебільшого

це роблять через ендоскоп. Таке втручання може бути частиною ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії.

У поєднанні з хірургічним методом лікування застосовують *променевої*. Можливе проведення дистанційної променевої терапії (СВД 50–70 Гр) при місцево-поширеному раку підшлункової залози або інтраопераційного опромінення первинної пухлини (СВД 30 Гр). Іноді променеви терапію призначають для полегшення больового синдрому.

Хіміотерапію можуть проводити в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах. Зазвичай застосовують схеми з 2–3 препаратів. Для ослаблених хворих доцільне використання одного препарату. Як хіміотерапія показані гемцитабін, паклітаксел, наб-паклітаксел, оксаліплатин, цисплатин, 5-фторурацил, капецитабін (Xeloda), іринотекан. Ефективність хіміотерапії дуже низька.

Таргетна терапія. У невеликій кількості випадків раку підшлункової залози спостерігається зміна в одному з генів BRCA (BRCA1 або BRCA2), що може призводити до розвитку раку. Олапаріб (Lynparza) – тип лікарського засобу, відомий як інгібітор PARP. Ферменти PARP зазвичай беруть участь у відновленні пошкодженої ДНК усередині клітин. Олапаріб можна застосовувати для лікування запущеного раку підшлункової залози осіб із відомою або підозрюваною мутацією гена BRCA.

Невелика частина пацієнтів із раком підшлункової залози має зміни в одному з генів NTRK. Це призводить до аномального росту клітин та появи пухлини. Ларотректиніб (Vitrakvi) та ентректиніб (Rozlytrek) орієнтуються на білки, вироблені генами NTRK. Ці препарати можна застосовувати як особам із занедбаним раком підшлункової залози, в яких було виявлено зміну гена NTRK, так і в разі прогресування раку, незважаючи на інші методи лікування.

Ерлотиніб (Тарцева) – це препарат, що є інгібітором EGFR (рецепторів епідермального фактора росту). Пацієнти з метастатичним процесом приймають ерлотиніб разом із хіміопрепаратом гемцитабіном.

Імунотерапія. Важливою особливістю імунної системи є її здатність утримувати себе від нападу на нормальні клітини організму. Для цього використовуються білки «контрольної точки» на імунних клітинах, які діють як перемикачі, які потрібно ввімкнути (або вимкнути), щоб запустити імунну відповідь. Ракові клітини іноді використовують ці контрольні точки, щоб стримати імунну систему від нападу на них. Препарати, спрямовані на ці імунні контрольні точки, є перспективними для лікування раку. Вони називаються інгібіторами контрольних точок. Їх можна застосовувати пацієнтам, у яких клітини раку підшлункової залози позитивні щодо специфічних змін генів, таких як високий рівень сателітної нестабільності

(MSI-H) або зміни в одному з генів репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR). Зміни в MSI або генах MMR (або в обох) часто спостерігаються у хворих на синдром Лінча. Пембролізумаб (Keytruda) призначають пацієнтам, у яких пухлина продовжує прогресувати, незважаючи на хіміотерапію.

Профілактика. Профілактичними засобами, що перешкоджають виникненню раку підшлункової залози, є правильне харчування, відмова від паління, моніторинг рівня глюкози крові, усунення впливу канцерогенів промислового характеру. За наявності доброякісних пухлин і кіст підшлункової залози, обтяженій спадковості необхідно проводити систематичні профілактичні огляди.

8 Рак легенів

Епідеміологія. Рак легенів – це пухлина, що має епітеліальне походження, розвивається в слизовій оболонці бронхів, бронхіол і бронхіальних залоз.

Захворюваність на рак легенів у багатьох країнах світу продовжує невинно зростати. У більшості економічно розвинених країн ця пухлина найбільш поширена серед чоловіків, хоча в Данії, Швеції, Норвегії показники чоловіків і жінок майже однакові. Ця патологія найбільш поширена в Північній Америці та Європі, особливо Східній. Деяко менше хворіють у Південній Америці, Австралії, Азії.

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2017 року, становить 33,2 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 25,4 на 100 тис. населення. Водночас захворюваність серед чоловіків значно вища, ніж серед жінок (57,0 на 100 тис. населення проти 11,8 на 100 тис. населення). Зокрема, загальна захворюваність у Сумській області становить 43,3 на 100 тис. населення, смертність – 26,5 на 100 тис. населення. Найбільш поширена ця нозологія в Кіровоградській, Запорізькій, Сумській областях і Києві.

Етіологія. *Тютюнопаління* є основним фактором хімічно індукованого раку легенів. Тютюновий дим містить більше ніж 3 800 хімічних речовин, зокрема поліароматичні вуглеводні (бензпірен, 4-амінобіфеніл, 2-толуїдин), полоній-210, нікель, нітросполуки. Саме паління більше ніж у 10 разів підвищує ризик розвитку раку. У 90 % пацієнтів причиною виникнення пухлини є ця шкідлива звичка.

Забруднення атмосферного повітря канцерогенними речовинами також відіграє істотну роль у розвитку раку легенів. Це стосується не лише територій поблизу автомагістралей і промислових підприємств, а й далеко за їх межами.

Серед населення, яке проживає в містах із розвиненою хімічною, нафтопереробною промисловістю, рак легенів трапляється частіше, ніж у поселеннях, основним видом діяльності є легка й харчова промисловість.

Професійні фактори також також можуть призводити до виникнення пухлин легенів. Частка раку, пов'язаного з професійною діяльністю, становить від 4 % до 40 % і залежить від тривалості дії шкідливого чинника та його концентрації. Доведеною є роль хрому, азбесту, нікелю, радону й продуктів його розпаду, кам'яновугільної смоли.

Забруднення повітря житлових приміщень тютюновим димом і α -частками радіоактивного випромінювання радону та його похідних. Доведено, що хімічний склад тютюнового диму, що потрапляє в повітря, відрізняється за складом від того, що вдихається під час активного паління. Зокрема, він містить значно більшу кількість аміаку, ароматичних амінів, N-нітросполук. Радон потрапляє в житлові приміщення з будівельними матеріалами й питною водою.

Різноманітні фактори можуть спричиняти певний гістологічний тип раку легенів. У курців високий ризик розвитку плоскоклітинного раку, в той час як великоклітинний рак та аденокарцинома частіше трапляються в жінок, які не палять, та серед населення з невисоким ступенем захворюваності на рак легенів.

Периферичний і центральний рак легенів відрізняються не лише локалізацією та структурами, з яких вони розвиваються, а й особливостями етіології, пато-, морфо- та гістогенезу. Вдихання канцерогенних речовин переважно пов'язане з центральним типом пухлин, а поширення їх за допомогою кровотоку – з периферичним. Основна частина шкідливих речовин потрапляє з вдиханням забрудненого атмосферного повітря й тютюнового диму, смогу, а також викидів промислових підприємств. Центральний рак легенів розвивається у великих бронхах (аж до проксимальних відділів сегментарних бронхів). Периферичні пухлини виникають з епітелію дрібних бронхів, бронхіол, альвеол. Водночас канцерогени здебільшого потрапляють лімфогенним або гематогенним шляхом, а зв'язку з палінням немає.

Під час епідеміологічного дослідження було доведено, що роль тютюнопаління й професійних шкідливих факторів значно істотніша, ніж забруднення атмосферного повітря.

Клініко-анатомічна класифікація раку легенів А. І. Савицького (1957 року).

- 1 Центральний рак:
 - а) ендобронхіальний;
 - б) перибронхіальний;

в) розгалужений.

2 Периферичний рак:

а) кругла пухлина;

б) пневмонієподібний рак;

в) рак верхівки легенів (Панкоста).

3 Атипові форми, пов'язані з особливостями метастазування:

а) медіастинальна;

б) міліарний карциноматоз та інші.

Центральний рак легенів уражає великі бронхи (головні, часткові й сегментарні), а периферичний – субсегментарні та більш дрібні. Центральний рак виникає удвічі частіше. Деяко більша кількість пухлин локалізується в правій легені.

Екзофітна пухлина з ендобронхіальним (у просвіт бронха) ростом характеризується частковою чи повною його обтурацією.

Ендофітна пухлина з екзобронхіальним (перибронхіальним) ростом характеризується переважним поширенням раку в легеневоу паренхіму. Тривалий час обтурації бронха немає.

Розгалужений рак із перибронхіальним ростом характеризується муфтоподібним розміщенням пухлини й рівномірним звуженням просвіту бронха.

Периферичний рак легенів також має свої особливості.

Кругла (вузлова) пухлина найчастіше має вигляд кульоподібного утвору в тканині легенів. Такі пухлини можуть бути пов'язаними або не пов'язаними з просвітом бронха. Іноді в таких новоутвореннях є порожнини розпаду.

Пневмонієподібний рак не має чітких меж і за своїм перебігом дуже нагадує пневмонію, локалізовану в сегменті або частині легені.

Рак верхівки легенів (Панкоста) локалізується в апікальних частинах легенів і здатний поширюватися та руйнувати I і II ребра, поперечні відростки шийних, верхніх грудних хребців. Для цієї пухлини характерна особлива клінічна симптоматика: біль у ділянці плечового суглоба й плеча, атрофія м'язів дистальних відділів передпліччя та синдром Горнера. Уперше його описав американський рентгенолог у 1924 році, на честь якого він був названий.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини або пухлина доведена лише наявністю пухлинних клітин у харкотинні чи промивних водах бронхів, але її неможливо виявити методами візуалізації або під час бронхоскопії;

T0 – первинну пухлину неможливо визначити;

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);

T1 – пухлина, не більша за 3 см у найбільшому вимірі, оточена легеневою тканиною або вісцеральної плеврою, без видимої інвазії проксимальніше часткового бронха, виявлена в результаті бронхоскопії (без ураження головного бронха);

T1a (mi) – мінімально інвазивна аденокарцинома;

T1a – пухлина 1 см або менша в найбільшому вимірі;

T1b – пухлина 1–2 см в найбільшому вимірі;

T1c – пухлина 2–3 см в найбільшому вимірі;

T2 – пухлина більша за 3 см у найбільшому вимірі, але не більша ніж 5 см; пухлина має хоча б одну з таких ознак²:

- проростає вісцеральну плевру;
- у процес залучений головний бронх, але пухлина не поширюється на біфуркацію трахеї;
- процес супроводжується ателектазом або обструктивною пневмонією, що поширюється на корінь легені, захоплює всю легеню або її частину;

T2a – пухлина 3–4 см у найбільшому вимірі;

T2b – пухлина 4–5 см у найбільшому вимірі;

T3 – пухлина 5–7 см у найбільшому вимірі або безпосередньо переходить на парієтальну плевру та грудну стінку (зокрема, пухлини верхньої борозни), діафрагмальний нерв, перикард; або окремі пухлинні вузли у тій самій частці легені, що й первинна пухлина;

T4 – пухлина, більша ніж 7 см у найбільшому вимірі або будь-якого розміру, але поширюється на такі структури: діафрагму, середостіння, серце, великі судини, трахею, поворотний гортанний нерв, стравохід, тіла хребців, біфуркацію трахеї; наявний окремий пухлинний вузол (або вузли) в іпсилатеральній частці легені.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – ураження перибронхіальних і/або внутрішньолегевених, лімфатичних вузлів кореня легені на боці ураження, зокрема безпосереднє поширення пухлини на лімфатичні вузли;

N2 – ураження медіастинальних лімфатичних вузлів на боці ураження або біфуркаційних;

N3 – ураження лімфатичних вузлів середостіння або кореня легені на протилежному боці, прескаленних або надключичних лімфатичних вузлів на боці ураження або протилежній.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази;

M1a – окремі пухлинні вузли в протилежній частці ураженої легені, наявність плеврального або перикардіального випоту;

M1b – одиничний віддалений метастаз в один орган;

M1c – множинні віддалені метастази в один або декілька органів.

Таблиця 8.1 – Стадії раку легень

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I A1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Стадія I A2	T1b	N0	M0
Стадія I A3	T1c	N0	M0
Стадія I B	T2a	N0	M0
Стадія II A	T2b	N0	M0
Стадія II B	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Стадія III A	T3	N0	M0
	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
Стадія III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
Стадія III C	T3, T4	N2	M0
	T3, T4	N3	M0
Стадія IV A	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a, M1b
Стадія IV B	Будь-яка T	Будь-яка N	M1c

Клінічні симптоми. Клінічні прояви раку легенів залежать від локалізації пухлини, анатомічних та функціональних порушень, ступеня їх прояву й тривалості. За патогенетичним механізмом вони можуть бути первинними, вторинними та загальними.

До первинних (місцевих) проявів хвороби належать симптоми, обумовлені самою пухлиною: кашель із кровохарканням або без нього, задишка, біль у грудях некардіального походження.

Вторинні симптоми є наслідками розвитку ускладнень інфекційного походження або метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів, віддалених органів, проростання в сусідні структури.

До загальних проявів захворювання належить втомлюваність, загальна слабкість, втрата ваги, гіпертермія. Ці симптоми є наслідками загальної інтоксикації продуктами життєдіяльності пухлини та приєднанням запальних ускладнень легенів.

Клінічні прояви раку легенів залежать від анатомічного типу росту пухлини, калібра ураженого бронха, ступеня порушення бронхіальної прохідності, особливостю розвитку ускладнень і метастазування. Для **центрального раку** легенів найбільш характерним симптомом є порушення бронхіальної прохідності, що може бути різного ступеня: I – часткова обтурація бронха; II – клапанний, або вентиляний, бронхостеноз; III – оклюзія або повна обтурація бронха. Найбільш яскраво себе проявляє центральний рак легенів з ендобронхіальним типом росту. У процесі свого розвитку пухлина подразнює слизову оболонку, що призводить до надсадного сухого кашлю, що може посилюватися вночі. Слизове й слизово-гнійне харкотиння з'являється як наслідок приєднання запальних змін слизової оболонки. До появи кровохаркання призводять некротичні зміни в пухлині та прилеглий слизовій тканині.

Подальший ріст пухлини супроводжується частковим звуженням бронха (1–2-й ступені бронхостенозу). Клінічні симптоми на цьому етапі можуть не проявлятися. Іноді хворого турбують кашель із харкотинням. Із часом настає оклюзія бронха пухлиною або набряклою слизовою оболонкою, у якій виникли запальні зміни. У відповідному сегменті з'являється ателектаз або обтураційний пневмоніт. Пневмоніт має яскраву клінічну симптоматику: кашель, підвищену температуру, біль у грудях. Ателектаз, не ускладнений запальними змінами, може взагалі не проявлятися.

Периферичний рак легенів тривалий час має прихований перебіг і жодним чином себе не проявляє. Часто круглі периферичні новоутворення виявляються у результаті флюорографічного або рентгенологічного дослідження. Перші ознаки захворювання з'являються тоді, коли пухлина

виростає до великих розмірів і досягає бронхів досить великого калібру (зазвичай 2–4-го порядку), плеври, навколишніх органів. Іноді пухлина розпадається, що супроводжується кашлем із виділенням харкотиння, домішками крові, підвищенням температури тіла. Позалегеневі прояви захворювання обумовлені метастазами у віддалені органи.

Особливим різновидом периферичної форми раку легенів є *рак Панкоста*. Клінічна картина обумовлена інфільтрацією прилеглих органів і нервових закінчень, пов'язаних із розміщенням пухлини на верхівці легені. Першим симптомом є біль у ділянці плеча й плечового пояса. Унаслідок проростання пухлини в шийно-плечове сплетення біль поширюється в бік ліктя. Больові відчуття на передній поверхні грудної клітки та між лопатками відчувається пізніше та є наслідком проростання в міжреберні нерви й задні відрізки II–IV ребер. У разі проростання спинно-мозкових нервів CVII та ThI–II можуть турбувати слабкість м'язів кисті, парестезії ділянок шкіри, що іннервуються серединним нервом. Повний або неповний симптом Горнера виникає внаслідок ураження нижніх шийних симпатичних гангліїв. Захриплість голосу може бути ознакою поширення пухлинного процесу на поворотний гортанний нерв.

Пневмонієподібна форма периферичного раку легенів трапляється рідше та за своїм клінічним перебігом нагадує пневмонію. Для пухлини характерний інфільтративний ріст. Тривалий час вона обмежується міжчастковою, костальною, медіастинальною та діафрагмальною плеврами. Згодом рак поширюється на все більші об'єми паренхіми, починає розвиватися некроз із формуванням порожнин. Основними клінічними симптомами є кашель і біль у грудній клітці. У процесі поширення на плевру й розвитку плевриту все більше починає турбувати задишка та загальні симптоми інтоксикації. Антибактеріальна терапія в такому разі не ефективна.

Діагностика

1 Бронхоскопія. Цей метод є найефективнішим для діагностики центрального раку легенів. У 70–99 % пацієнтів завдяки гістологічному чи цитологічному дослідженню вдається встановити діагноз. Можливості морфологічної верифікації для периферичного раку значно нижчі (рис. 8.1).

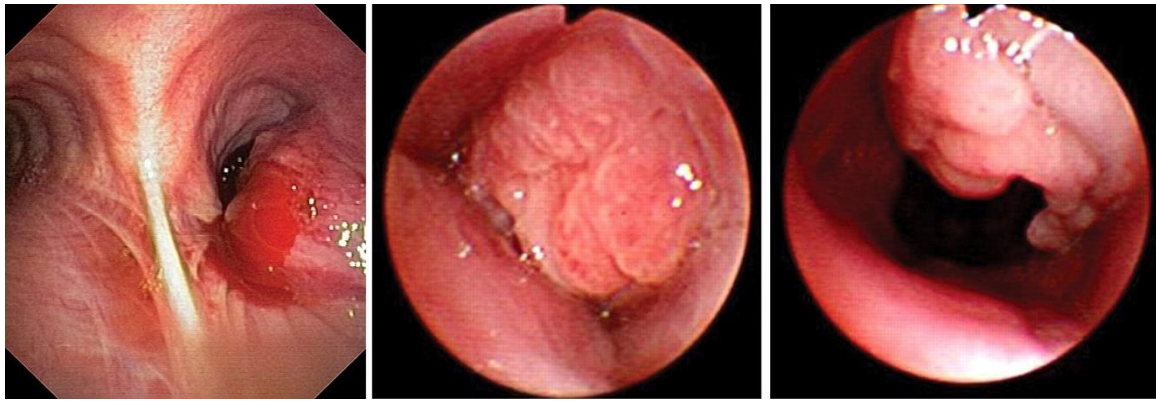


Рисунок 8.1 – Злоякісна пухлина легенів під час бронхоскопії

2 Трансторакальна голкова біопсія. Цей метод якнайкраще підходить для діагностики периферичного раку легенів. Показаннями до її виконання є наявність солітарного інтрапульмонального утвору, що не вдалося верифікувати в результаті ендобронхіальної біопсії, підозрілого новоутворення у плащевій зоні легенів або дисемінованих дрібних вогнищевих утворів.

3 Медіастиноскопія. Це хірургічна процедура, виконувана для дослідження паратрахеальних, за груднинних і біфуркаційних лімфатичних вузлів. Медіастиноскоп вводять через розріз у яремній вирізці. Таким способом проникають у верхнє середостіння. Абсолютним протипоказанням до проведення процедури є синдром верхньої порожнистої вени. Це пов'язано з ризиком кровотечі.

4 Діагностична торакоскопія. Показана, якщо попередні методи застосувати неможливо або вони виявилися неінформативними. Під час торакоскопії виконують термінову біопсію й планують подальшу лікувальну тактику.

5 Діагностична торакотомія. Доцільна, якщо точний діагноз неможливо встановити зазначеними вище методами. Досить часто запланована операція закінчується торакотомією через нерезектабельність пухлини.

6 Цитологічне та гістологічне дослідження.

7 Рентгенологічне дослідження, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ (рис. 8. 2).

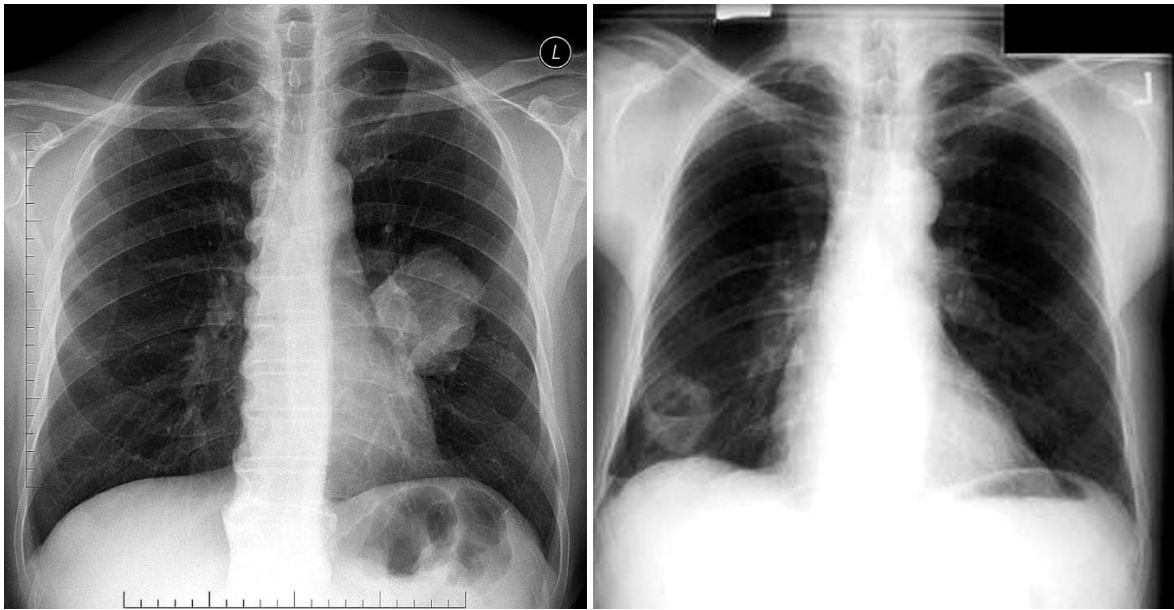


Рисунок 8.2 – Пухлина легенів під час рентгенологічного дослідження

8 Імуногістохімічна перевірка на наявність специфічних біомаркерних білків у тканинах і біологічних рідинах. Для злоякісних пухлин легенів визначають мутації генів EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK та рівень експресії PD-L1 рецепторів.

Лікування. Зважаючи на біологічні особливості перебігу, лікування пацієнтів із дрібноклітинним (ДРЛ) та недрібноклітинним раком (НДРЛ) легенів значно відрізняється.

Загальноприйнятими методами лікування хворих на НДРЛ є хірургічний, променевий, хіміотерапевтичний та їх поєднання. Основною запорукою одужання пацієнтів є хірургічне втручання. Позитивних результатів вдається досягти в разі виявлення пухлини на ранніх стадіях.

Хірургічний метод застосовують пацієнтам із I–III A стадією онкологічного процесу. Пацієнтам із III B стадією зазвичай оперативного втручання не проводять. Операція передбачає пневмонектомію, білобектомію або лобектомію в поєднанні з медіастинальною іпсилатеральною лімфодисекцією. Останню виконують завжди. Її суть полягає у видаленні клітковини з лімфатичними вузлами переднього, заднього, верхнього та нижнього середостінь на боці ураження незалежно від локалізації пухлини в легені й розмірів лімфатичних вузлів. За певних умов проводять резекцію органів, на які поширився патологічний процес (діафрагми, грудної стінки, великих судин, передсердя, перикарда та ін.).

Лобектомію виконують, якщо пухлина локалізована в межах однієї частини, не поширюючись на сусідню та головний бронх. У разі поширення

на сусідню частину, кращим варіантом є лівобічна пульмонектомія або правобічна білобектомія. Для того, щоб виконати пульмонектомію, потрібно, щоб пухлина поширилася до рівня біфуркації трахеї не більше ніж на 2 см. Сегментектомія та крайова резекція передбачають видалення декількох сегментів легені. Її виконують, якщо функція легенів порушена й видалення цілої частини легені протипоказане.

У разі локалізації пухлини в головних бронхах можливе застосування рукавної резекції. Якщо уявити великі дихальні шляхи з пухлиною як рукав сорочки з плямою на кілька сантиметрів над зап'ястям, то рукавна резекція полягатиме в розрізанні через рукав (дихальні шляхи) над і під плямою (пухлиною) та подальшому пришиванні манжети назад на вкорочений рукав. Хірург може провести цю операцію замість пневмонектомії, щоб забезпечити краще функціонування легенів (рис. 8.3).

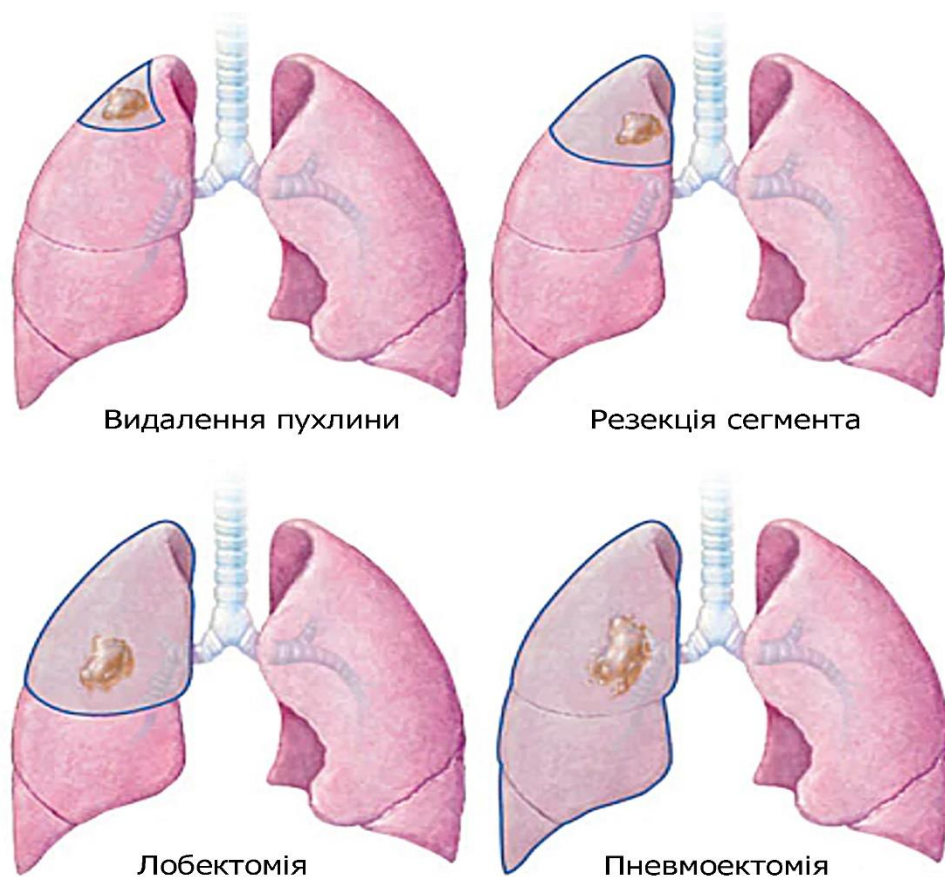


Рисунок 8.3 – Хірургічне лікування раку легенів

Відеоасистовану торакальну хірургію (Video-assisted thoracic surgery, VATS), що також називається торакоскопією, частіше застосовують для лікування раку легенів на ранній стадії. Під час неї роблять менші розрізи й пацієнт коротший термін перебуває в лікарні, ніж після торакотомії.

Більшість фахівців рекомендують таким способом лікувати лише пухлини легені на ранній стадії. Для проведення зазначеної операції потрібні досвід і велика майстерність.

Робот-асистована торакальна хірургія (robotically-assisted thoracic surgery – RATS) є різновидом відеоасистованої, що проводять за допомогою роботизованої системи. Хірург перебуває за пультом управління в операційній і рухає робототехнічними руками, щоб діяти через кілька невеликих розрізів у грудній клітці пацієнта. Для хірурга робототехнічна система може забезпечити істотнішу маневреність та більшу точність руху інструментів, ніж відеоасистована торакоскопія. Проте, найважливішим фактором успіху будь-якого типу тораскопічної хірургії є досвід та вміння хірурга.

Променева терапія раку легенів може бути паліативною та радикальною (СВД – 60 Гр). Для досягнення ефекту використовують два основних типи опромінення – дистанційну γ -терапію й брахітерапію. У рамках першої пацієнта тривало опромінюють низькими дозами, зазвичай по 2 Гр щодня 5 разів на тиждень упродовж кількох тижнів.

Різновидом дистанційної γ -терапії є стереотаксична абляційна променева терапія (SABR), застосовувана для лікування раку легені на ранній стадії, на якій хірургічне втручання неможливе через загальний стан здоров'я пацієнта або його небажання оперуватися. Високі дози опромінення пацієнт одержує впродовж 3–5 процедур.

Для тривимірної конформної променевої терапії (3D-CRT) використовує спеціальні комп'ютери, що точно відображають розміщення пухлини. Потім формують промені і спрямовують їх на пухлину з декількох напрямків, що зменшує ймовірність пошкодження нормальних тканин.

Інтенсивно-модульована променева терапія – це різновид 3D-терапії. Зазначений метод лікування також передбачає формування пучків променів і прицільну дію на пухлину з декількох кутів, але силу пучків можна регулювати, щоб обмежити дозу, що досягає нормальних тканин поблизу. Його застосовують, якщо пухлини знаходяться поблизу таких важливих структур, як спинний мозок.

Стереотаксична радіохірургія – це один із різновидів стереотаксичної променевої терапії, яку проводять лише за один сеанс. Іноді її можна призначати замість операції або разом із хірургічним втручанням у разі одиничних пухлин, що поширилися на мозок. Лінійний прискорювач фокусує близько 200 променів випромінювання на пухлину з різних ракурсів упродовж декількох хвилин до декількох годин. Голову утримують в одному положенні жорсткою рамою. Лінійний прискорювач також можна рухати навкруг голови, щоб діяти випромінюванням на пухлину з різних кутів.

Брахітерапію застосовують дуже рідко. Лікар розміщує невелике джерело радіоактивного матеріалу (часто невеликі гранули) безпосередньо в пухлину або дихальні шляхи поруч із нею. Зазвичай він робить це за допомогою бронхоскопа, але може й під час операції. Випромінювання проходить лише на невеликій відстані від джерела, обмежуючи вплив на навколишні здорові тканини. Джерело випромінювання здебільшого видаляють через короткий час. Рідше невеликі радіоактивні «насінини» залишаються на місці постійно, а опромінення слабшає впродовж декількох тижнів.

Хіміотерапію пацієнтам із НДРЛ частіше проводять в ад'ювантному режимі. Активно використовують схеми хіміотерапії, до складу яких входять цисплатин, карбоплатин, вінорельбін, пеметрексед, гемцитабін, паклітаксел, доцетаксел.

Незважаючи на покращання загальної виживаності пацієнтів у результаті хіміотерапії на основі платини, прогноз до цього часу залишається несприятливим, особливо на давніших стадіях. Медіана виживаності становить 8–12 місяців. Але за останнє десятиліття погляди на лікування хворих стали більш оптимістичними. На сьогодні багато пацієнтів одержують менш токсичну терапію, що дає можливість краще контролювати хворобу. Таких результатів вдається досягати завдяки персоналізації лікування. Якщо раніше, для того, щоб призначити режим хіміотерапії, достатнім було проведення гістологічного дослідження, то наразі необхідним є імуногістохімічне визначення наявності специфічних біомаркерних білків у тканинах і біологічних рідинах. При злоякісних пухлинах легенів роблять тести на мутації генів EGFR, ALK, ROS1 та експресію PD-L1-рецепторів.

Для пацієнтів з аденокарциномою чи недрібноклітинною пухлиною, у якій неможливо спростувати наявність аденокарциномного компонента, важливим є проведення аналізу на EGFR-, ALK- та ROS1-мутації. Хоча EGFR- та ALK-геномні аберації зрідка трапляються й у плоскоклітинних карциномах, тестування в рамках рутинної практики не рекомендоване з огляду на низьку частоту цієї патології й дороговартість дослідження.

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) – це білок на поверхні клітин, що допомагає клітинам рости та ділитися. Певні варіанти пухлин мають високий рівень експресії EGFR, завдяки якому швидше ростуть. Препарати, що називаються інгібіторами EGFR, можуть блокувати сигнал, який стимулює клітинний поділ. До цієї групи препаратів належать ерлотиніб, афатиніб, гіфітиніб. Їх можна застосовувати в монотерапії (без хіміотерапії) як першу лінію терапії метастатичного недрібноклітинного раку легенів у разі виявлення мутації гена EGFR. Ці генні мутації частіше трапляються в жінок,

особливо азіатської національності та пацієнтів, які не були курцями. Ерлотиніб можна використовувати як третю лінію хіміотерапії, якщо попереднє лікування виявилось неефективним. Майже в усіх пацієнтів упродовж року після лікування інгібіторами EGFR виникають нові мутації (T790M). Спеціально для таких випадків розроблений препарат нового покоління – осимертиніб. Усі ці ліки приймають у формі таблеток.

Близько 5 % пацієнтів мають мутацію гена ALK. Переважно це молодь, яка ніколи не палила та має такий гістологічний варіант пухлини, як аденокарцинома. У таких пацієнтів продукується аномальний білок ALK, що змушує клітини рости та поширюватися. Представниками зазначеної групи препаратів є кризотиніб, серитиніб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб.

Близько 1–2 % пацієнтів мають мутацію гена ROS1, але негативні щодо мутацій ALK, KRAS і EGFR. Мутація цього гена дуже подібна до мутації гена ALK. Саме тому для лікування пацієнтів можливе використання тих самих препаратів: кризотинібу, серитинібу, лорлатинібу.

Ще рідше в пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів виявляють BRAF–мутацію. Таргетними препаратами в такому разі є дабрафеніб і траметиніб. Зовсім рідко діагностують мутацію NTRK. Препарати ларотректиніб та ентректиніб здатні нейтралізувати білки, вироблені генами NTRK. Ці препарати можна призначати пацієнтам із занедбаним раком легенів, якщо пухлина продовжує рости, незважаючи на попередньо проведену терапію.

Останніми роками велику увагу приділяють дослідженню експресії рецепторів PD-L1 та *імунотерапії*. Таке тестування пухлинної тканини потрібне за всіх типів недрібноклітинного раку легенів. PD1 – це мембранний білок сімейства імуноглобулінів, що відіграє важливу роль під час клітинного диференціювання імунних клітин, зокрема в негативній регуляції імунної системи за допомогою запобігання активації Т-лімфоцитів, що знижує автоімунність і підвищує автотолерантність. Інгібіторний ефект PD-1 забезпечується через подвійний механізм стимуляції апоптозу (запрограмованої смерті клітин) антигенспецифічних Т-лімфоцитів у лімфатичних вузлах, у той час як апоптоз регуляторних Т-лімфоцитів, навпаки, знижується. Так досягається ефект, у результаті власна імунна система починає атакувати пухлину (рис. 8.4).

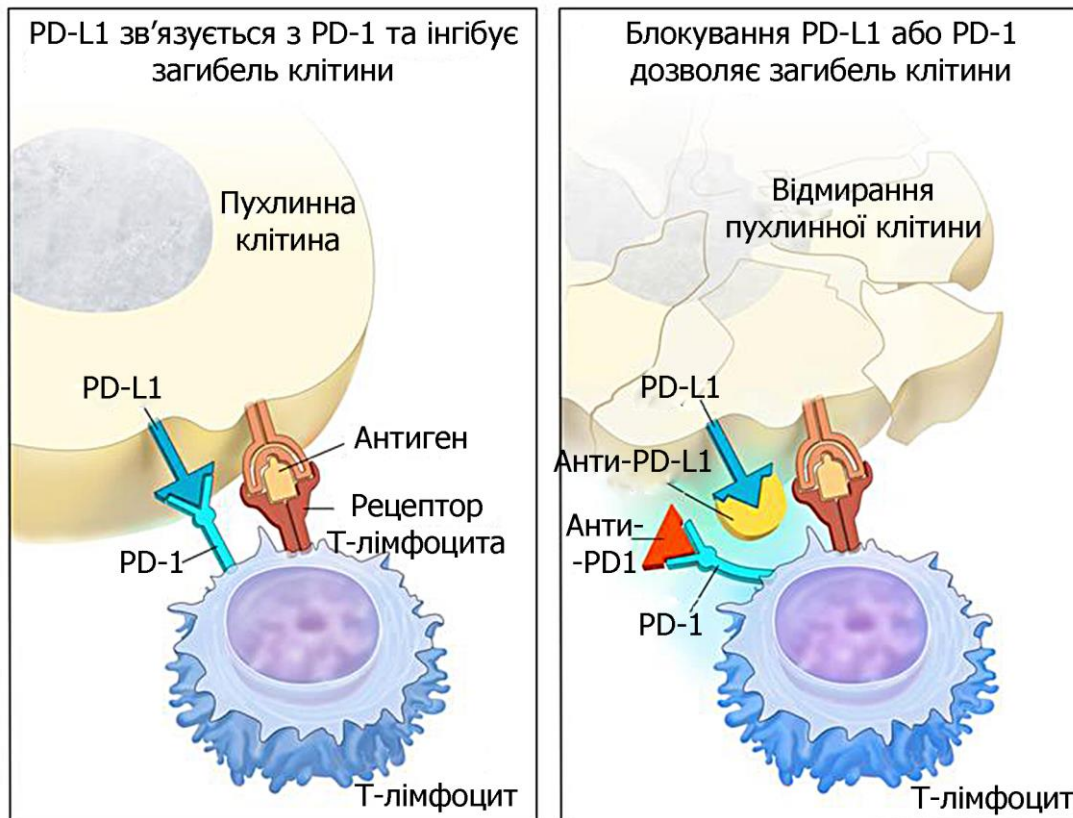


Рисунок 8.4 – Механізм дії PD-L1 блокаторів

Представниками групи препаратів PD-L1 блокаторів є атезоліумаб, пемброліумаб, ніволумаб, дурвалумаб, авелумаб. Крім того, науковці активно досліджують ефективність використання CTLA-4 (цитотоксичного T-лімфоцитарного асоційованого білка 4) разом із PD-1/PD-L1-інгібіторами. Представниками цих препаратів є іпіліліумаб і треміліліумаб.

Для лікування пацієнтів з аденокарциномами використовують таргетні препарати бевацизумаб (авастин) та рамуцирумаб, що є інгібіторами ендотеліального фактора росту судин (VEGFR). Порушуючи васкуляризацію пухлини, вони пригнічують її живлення, дихання й ріст, а також зменшують її метастатичний потенціал. Побічними ефектами цих препаратів можуть бути високий артеріальний тиск, загальна слабкість, кровотечі, низький рівень лейкоцитів крові.

Лікування дрібноклітинного раку легенів має певні відмінності через біологічні характеристики зазначеного виду пухлин. Такий рак схильний до швидкого росту й метастазування, ранньої генералізації процесу. Водночас він має високу чутливість до хіміотерапії. Хірургічне лікування можливе на ранніх стадіях, якщо розміри пухлини відповідають Т 1–2 і немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Дрібноклітинний рак легенів може бути локалізованим та поширеним. Процес можна назвати локалізованим, якщо поширення пухлини обмежено одним гемітораксом з ураженням регіонарних і контралатеральних лімфатичних вузлів кореня легені, середостіння, іпсилатеральних, надключичних лімфатичних вузлів. Поширеним вважають процес, що виходить за межі локалізованого.

Стандарт хіміотерапевтичного лікування – додержання схем етопозид + цисплатин (або карбоплатин). Препаратами другої лінії є іринотекан та топотекан. Досить часто ДРЛ метастазує в головний мозок. Ризик метастазування можна значно знизити, виконуючи профілактичне опромінення зазначеного органа.

9 Пухлини середостіння

Епідеміологія. У структурі онкологічних захворювань пухлини середостіння становлять 3–7%. Це велика група пухлин (морфологічно виділяють більше ніж 100 різних новоутворень цієї локалізації), які походять із органів і тканин медіастинального простору, а також з аберантних тканин середостіння внаслідок порушення ембріогенезу. Пухлини, що виходять із розміщених у середостінні органів (трахеї, стравоходу, вилочкової залози) належать до несправжніх пухлин середостіння, а позаорганні новоутворення, які виходять із тканин середостіння, – до справжніх.

Статистичних даних щодо первинних пухлин середостіння майже немає. Позаорганні пухлини становлять приблизно 43 %, органні – 40 %, гемобластози – 17 %. У чоловіків і жінок вони трапляються з майже однаковою частотою. Показник захворюваності має тенденцію до зростання. За останні 20–25 років він збільшився майже вдвічі. Доброякісні пухлини діагностують майже в 4 рази частіше, ніж злоякісні. Їх виявляють переважно в молодому та середньому віці.

Анатомічні відділи. Середостіння – анатомотопографічна ділянка грудної порожнини. Спереду її межами є задня поверхня груднини, задня стінка утворена грудним відділом хребта, нижній край обмежує діафрагма, а зі сторін – правий і лівий листки медіастинальної плеври.

Розроблені численні схеми умовного поділу середостіння на відділи, мета яких – уніфікувати уявлення про розміщення тих чи інших новоутворень. Значний досвід грудної хірургії в ХХ столітті, впровадження в клінічну практику комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволили переглянути певні уявлення про патологію середостіння й привели до створення нових схем умовного поділення середостіння. Однією з найбільш

вдалих є модель T. W. Shields, найбільш зручна для оцінювання КТ, що гармонійно поєднується з анатомією клітковинних просторів шиї.

За цією схемою виділяють три відділи: переднє середостіння – периваскулярний відділ, середнє середостіння – вісцеральний відділ, заднє середостіння – паравертебральний відділ.

Переднє середостіння спереду обмежене грудниною, позаду – плечоголовними судинами, перикардом. У ньому розміщені тимус, передні медіастинальні лімфатичні вузли, внутрішні грудні артерії й вени.

Середнє (центральне) середостіння містить серце, висхідний відділ аорти, дугу аорти, верхню та нижню порожнисті вени, трахею, головні бронхи й перибронхіальні лімфатичні вузли, діафрагмальний нерв, плечоголовні судини, легеневі артерії та вени.

Заднє середостіння спереду обмежене перикардом і трахеєю, позаду – грудним відділом хребта. Містить у собі грудну частину низхідної аорти, стравохід, блукаючі нерви, грудну лімфатичну протоку, непарну й напівнепарну вени, задні медіастинальні лімфатичні вузли.

Класифікація. Прийнято вважати, що солідні пухлини, що виходять із органів, розміщених у середостінні (стравоході, трахеї, загруднинній залозі) не належать до пухлин саме середостіння. Але з клінічної точки зору їх розглядають як первинні пухлини середостіння разом із позаорганими пухлинами з тканин середостіння та пухлинами системного характеру з ураженням середостіння.

В основу класифікації покладені критерії гістогенезу пухлин середостіння.

Клініко-морфологічна класифікація первинних пухлин середостіння

1 Органні пухлини:

- загруднинної залози;
- щитоподібної залози (абераційна форма);
- перикарда та серця.

2 Позаорганні пухлини:

- нейрогенні;
- тератоїдні;
- мезенхімальні;
- змішаного й нез'ясованого гістогенезу.

3 Гемобластози (системні пухлини):

- неходжкінські лімфоми;
- ходжкінські лімфоми;
- лейкоз;
- мієломна хвороба.

TNM-класифікації для пухлин середостіння немає.

Клінічні симптоми. Клінічні симптоми новоутворень середостіння залежать від локалізації, розмірів, ступеня злоякісності, інфільтрації навколишніх структур, метастазування, наявності паранеопластичних синдромів. Основна кількість новоутворень середостіння проявляється симптомами загального або локалізованого характеру. Загальні симптоми не свідчать про ураження певного органа. До них належать зниження працездатності, відчуття розпирання в грудях, біль, втома під час виконання повсякденних справ, тривожність, пригнічення настрою, погіршення апетиту, підвищення температури, зміна маси тіла. Симптомами локалізованого характеру, тобто такими, що свідчать про ураження тих чи інших органів, систем, анатомічних утворень середостіння, є:

- синдром стиснення трахеї або стравоходу;
- синдром ураження (стиснення або проростання) нервових стовбурів;
- синдром стиснення судин.

Для доброякісних пухлин більш характерний поступовий початок захворювання, тоді як для злоякісних – гострий початок зі швидким наростанням клінічних проявів. У більшості пацієнтів (до 80 %) з ураженням середостіння симптоми хвороби довгий час не проявляються, тому часто виявляють пухлини випадково в результаті рентгенологічного обстеження.

Синдром стиснення трахеї, головних бронхів проявляється кашлем, задишкою (інспіраторною, що супроводжується свистячим шумом під час вдиху), іноді кровохарканням. Стиснення стравоходу супроводжується дисфагією.

Для синдрому ураження нервових стовбурів характерні больові відчуття за грудниною, у спині, порушення чутливості, посилення потовиділення, парестезії, деформація грудної клітки, іноді можливий синдром Горнера, парез гортані й діафрагми, інтеркостальні невралгії, парези.

Із синдромів стиснення судин найбільш поширений синдром стиснення верхньої порожнистої вени. Проявляється набряком обличчя, шиї, верхніх кінцівок, з'являється ціанотичність слизових оболонок і шкіри верхньої половини тулуба, набухання, розширення підшкірних вен шиї та грудної клітки. Венозна сітка подібна до голови медузи. Пацієнти з қава-синдромом скаржаться на важкість у голові, шум у вухах, запаморочення.

Діагностика

1 Прості методи обстеження (опитування, огляд, перкусія, пальпація, аускультация). Під час опитування з'ясування тривалого розвитку захворювання може бути важливим фактором, що свідчить про доброякісний характер хвороби. Під час огляду пацієнта варто звернути увагу на участь грудної стінки в акті дихання, наявність її деформації, асиметрію, вибухання

підшкірних вен, ціаноз верхньої половини тулуба, птоз, зміну голосу. Під час пальпації оцінюють стан периферійних (шийних, підщелепних, над- і підключичних, аксиллярних) лімфатичних вузлів, ділянки вибухання грудної стінки, появу болю внаслідок стискання грудної клітки. Аускультативно визначають наявність чи відсутність хрипів, характер дихання, що може бути інформативним для виявлення стиснення великих бронхів, трахеї, наявність ателектазу, гідротораксу.

2 Променеві методи діагностики. Рентгеноскопія й рентгенографія майже завжди дають можливість виявити пухлинні новоутворення в середостінні, їх розмір, розміщення. Комп'ютерна томографія дозволяє з'ясувати його контури, відношення до навколишніх структур.

3 Фібробронхоскопія має важливе значення в діагностиці пухлин середостіння. Їх проводять у разі підозри на обструкцію (стиснення, зміщення) або пухлинну інвазію стінки трахеї чи бронха. Залежно від характеру змін можна провести щипцеву біопсію, пункційну трансбронхіальну чи транстрахеальну біопсію.

4 Трансторакальна пункція середостіння. Дозволяє провести біопсію через грудну стінку (здебільшого застосовувану в разі локалізації в передньому середостінні) та отримати матеріал для цитологічного й гістологічного досліджень. Проводять під контролем УЗД, КТ або рентгеноскопії.

5 Прескаленна біопсія показана за наявності збільшених лімфатичних вузлів надключичної ділянки. Метод базується на хірургічному видаленні клітковини, лімфатичних вузлів із подальшим гістологічним дослідженням.

6 Парастернальна медіастинотомія з біопсією. У разі неможливості проведення трансторакальної пункції або неінформативності отриманого матеріалу виконують хірургічне втручання. Під загальною анестезією роблять вертикальний розріз у ділянці II–III міжребер'я, іноді з видаленням частини ребра. Це дає можливість провести біопсію змінених структур переднього й середнього середостіння.

7 Медіастиноскопія. Хірургічний діагностичний метод, що дозволяє візуально та пальпаторно дослідити стан передньоверхнього та верхніх відділів середнього середостіння, провести біопсію паратрахеальних, верхніх і нижніх трахеобронхіальних, підбіфуркаційних лімфатичних вузлів, початкових відділів головних бронхів.

8 Торакоскопія (відеоторакоскопія) дозволяє детально візуалізувати пухлину середостіння, деталізувати її поширеність, зв'язок із навколишніми структурами, виконувати прицільну біопсію різних зон пухлини.

Пухлини загруднинної залози (тимоми). Пухлини загруднинної залози є найчастішими новоутвореннями переднього середостіння. Пухлин поділяють на дві групи: 1) пухлини, гістогенез яких пов'язаний з епітеліальним компонентом залози (тимома, рак тимуса); 2) пухлини, гістогенез яких не пов'язаний з епітеліальним компонентом (карциноїди, герміногенні пухлини, лімфоми, м'якотканинні пухлини, гіперплазії та кісти загруднинної залози. Прийнято умовно розрізняти більш доброякісні (інкапсульовані), менш доброякісні мінімально інвазивні (з інфільтрацією капсули) та інвазивні (поширюються на навколишні тканини) тимоми. У 65–70 % випадків тимома інкапсульована, а в 30–35 % відзначається інвазивний ріст, найбільш характерне проростання пухлини в прилеглу плевру або перикард. Основною ознакою злоякісної тимоми, крім метастазування, є наявність інвазії в органи й тканини грудної порожнини, тобто вихід за межі капсули пухлини. Інфільтративний ріст виявляють у результаті гістологічного дослідження видаленої пухлини. У разі відсутності інфільтрації тимому варто вважати доброякісною, що, проте, не внаслідок рецидиву пухлини.

На сьогодні використовують патологоанатомічну класифікацію тимом за гістологічними типами:

Тимоми типу А характеризуються повільним ростом, довгий час можуть протікати безсимптомно, гормонально неактивні.

Тимоми АВ за клінічними проявами не відрізняються від тимом типу А. Пухлини можуть досягати гігантських розмірів. Тимоми типу А та АВ трапляються частіше в осіб похилого віку.

Тимоми типу В становлять до 70–80 % від усіх тимом. Частіше трапляються в молоді. Здебільшого гормонально активні. Їх ріст стрімкіший, ніж А та АВ.

Тимоми типу С (рак тимусу) – найбільш агресивна група пухлин загруднинної залози. Часто метастазують.

Для стадіювання тимом використовують класифікації ВОЗ і Masaoka – Koga.

Стадія I – T1N0M0 – пухлина не проростає капсулу;

Стадія II – T2N0M0 – II a – мікроскопічне проростання капсули;

II b – макроскопічне проростання капсули;

Стадія III – T3N0M0 – пухлина проростає сусідні структури:

III a – не проростає у великі судини;

III b – проростає у великі судини;

Стадія IV – T4N0M0 – IV a – проростає плевру й перикард;

IV b – віддалені метастази.

Клінічні прояви пухлин загруднинної залози різноманітні, неспецифічні та свідчать лише про наявність патологічного утвору в середостінні. Проте, поява симптомів стиснення, швидкість їх наростання дають інформацію про ступінь злоякісності й поширеності пухлинного процесу. Основними клінічними ознаками є біль за грудниною, загальна слабкість, втомлюваність, підвищена пітливість, гіпертермія, осиплість голосу, відчуття тяжкості за грудниною, схуднення, свербіж шкіри. Іноді, частіше у жінок, тимоми супроводжуються симптомами міастенії.

Міастенія – найбільш поширений паранеопластичний синдром, діагностований у 30–50 % пацієнтів із тимомами. Це аутоімунне нервово-м'язове захворювання, спричинене циркулюючими аутоантитілами, що блокують рецептори ацетилхоліну на постсинаптичній мембрані. Повна ремісія міастенії при тимектомії спостерігається приблизно в 36 % пацієнтів. Симптомами міастенії є птоз, диплопія, дистонія, дисфагія, прогресуюча м'язова слабкість.

Тимоліпома – рідкісна, повільно зростаюча пухлина, що виникає в дорослих. Гістологічно ці пухлини містять зрілі адипоцити й нормальні тимічні клітини. Клінічна картина пов'язана з тимогенними паранеопластичними синдромами, зокрема аплазією еритроцитів, гіпогаммаглобулінемією та апластичною анемією. Найчастіше ці новоутворення виявляються випадково на рентгенографії грудної клітки, хоча такі пацієнти часто скаржаться на задишку, кашель і біль у грудях.

Принципи лікування тимом. Тимоми переважно повільно ростуть, рідко метастазують, локальну інвазію капсули виявляються лише в 30–40 % пацієнтів, тому основним методом лікування є хірургічний (тимектомія). Здебільшого операцію проводять способом серединної стернотомії – розрізу по центру груднини з розсіченням її навпіл, що дозволяє локалізувати тимус і пухлину. Останніми роками все частіше призначають VATS-тимектомію (video-assisted thoracoscopic surgery) відеоасистоване торакоскопичне видалення тимуса. Обов'язковою вимогою до видалення тимоми є повне висічення залишків загруднинної залози, навколишньої клітковини з лімфатичними вузлами, знаходження «ніжки» пухлини, що в деяких випадках продовжується на шию. Обов'язковим етапом операції є максимально можливе висічення й перев'язка цієї «ніжки», тому що там можуть бути дрібні тимоми – потенційне джерело рецидиву. При злоякісних пухлинах для радикального видалення пухлини призначають комбіновані операції з резекцією суміжних структур (перикарда, діафрагмального нерва, магістральних судин із пластиком, легенів тощо). У разі виявлення пухлинної

інвазії в органи середостіння до проведення хірургічного втручання необхідно починати лікування з променевої та/або хіміотерапії.

Променеву терапію для лікування тимом на сьогодні застосовують рідко. Променева терапія в комбінації з хіміотерапією показана при нерезектабельних пухлинах.

Післяопераційну (ад'ювантну) променеву хіміотерапію проводять у разі пухлинної інвазії капсули, виявленні пухлинних клітин у краю резекції, наявності макроскопічно залишкової пухлини, морфологічного підтвердження карциноми тимуса. Як препарати вибору для хіміотерапії використовують цисплатин, доксорубіцин, циклофосфан.

Лімфоми середостіння. Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз) – системне захворювання лімфоїдної тканини. Становлять приблизно 50–70 % усіх медіастинальних лімфом. Захворюваність – 2–4 випадки на 100 тис. населення на рік. Уражає переднє середостіння частіше, ніж неходжкінська лімфома (46 % проти 13 %). Ураження лімфатичних вузлів частіше двобічне. Приблизно у 20–30 % хворих спостерігаються характерні симптоми інтоксикації (так звані В-симптоми): лихоманка, нічна пітливість, втрата ваги, свербіж шкіри, нездужання. У пацієнтів з ураженням середостіння можуть виникати біль у грудній клітці, кашель, задишка. Здебільшого (75–80 %) захворювання виявляють випадково.

Найчастіше уражаються паратрахеальні, біфуркаційні лімфатичні вузли (до 80 %) і лімфатичні вузли переднього середостіння (25–30 %). За медіастинальної форми може розвиватись ексудативний або геморагічний плеврит.

Принципи лікування гемобластозів. Хірургічного методу при лімфомах середостіння зазвичай не застосовують. Але в разі торакотомії для біопсії показане максимальне видалення пухлини, що покращує прогноз лікування та якість життя пацієнта.

Основним методом лікування є хіміотерапевтичний. Нині досягнуто значних успіхів у лікуванні лімфом. У разі застосування правильної комбінованої (хіміопроменевої) терапії можливе повне вилікування хворих.

Іноді пухлини середостіння набувають великих розмірів і виникає симптом компресії верхньої порожнистої вени. Через швидке наростання симптоматики пацієнти потребують невідкладної допомоги. З огляду на це пацієнтам можливе призначення паліативної променевої терапії на ділянку середостіння навіть без морфологічно верифікації діагнозу.

Позаорганні пухлини середостіння

Нейрогенні пухлини середостіння поділяють на три групи: пухлини симпатичної нервової системи, пухлини периферійних нервів та інші

нейрогенні пухлини. Розвиваються з елементів симпатичного стовбура, рідше – з блукаючих і міжреберних нервів, найрідше – з оболонок спинного мозку. Можуть виникати в усіх відділах середостіння, але частіше розміщені в задньому, паравертебрально. Однаково часто трапляються в чоловіків і жінок різних вікових груп. Мають округлу або овальну форму.

Здебільшого захворювання розвивається безсимптомно. У клінічних проявах переважають больовий синдром різної інтенсивності, міжреберний біль із порушенням чутливості, триада Горнера (птоз, міоз, енофтальм) у разі локалізації пухлини у верхньому середостінні, рідше – екзофтальм із мідріазом, розширенням очної щілини, трофічними порушеннями, розладом потовиділення. Можливі симптоми стиснення спинного мозку.

За гістологічною будовою виділяють невриноому (шванному), нейрофіброму, нейросаркому, нейробластому, гангліоневриноому, гангліонейробластому, феохромоцитому, хемодектому, хоріонепітеліому.

Тератоїдні пухлини середостіння. Виникають унаслідок порушення або неправильного розвитку тканин в ембріональному періоді розвитку. Мають вигляд пухлин, кіст, іноді досягаючи великих розмірів. Макроскопічно розрізняють епідермоїдні й дермоїдні кісти (порожнини, що містить сальну масу з домішками епідермісу, волосся) та тератоми (містять не лише різні тканини, а й зачатки різних органів). Розрізняють незрілі та зрілі тератоми. Зрілі, або доброякісні, тератоми добре інкапсульовані, неправильної округлої або овальної форми, з гладкою або горбистою поверхнею. Незрілі, або злроякісні, тератоми діагностують здебільшого в молодих юнаків і чоловіків. Мають вигляд окремих вузлів з нерівною поверхнею й порожнинами, можуть досягати великих розмірів. У 20 % випадків містять елементи семіноми або хоріонепітеліоми, мають такі ознаки гормональної активності, як підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну, α -фетопротеїну, гінекомастія, атрофія яєчок.

Мезенхімальні пухлини. Пухлини м'яких тканин найрізноманітніша за морфологічною структурою група новоутворень середостіння. Становлять до 10 % пухлин цієї локалізації.

Пухлини м'яких тканин поділяють на чотири категорії: доброякісні, локально агресивні, рідко метастазувальні та злроякісні:

– більшість доброякісних пухлин м'яких тканин після їх видалення не дають локальних рецидивів, а схильні до рецидивування не мають здатності до інфільтративного росту й легко піддаються радикальному лікуванню;

– локально агресивні пухлини часто схильні до місцевого рецидиву. Вони не мають ознак метастазування, проте під час їх видалення потрібно

додержуватися принципів широкого висічення для зменшення вірогідності місцевого рецидиву. Прикладом пухлин таких категорій є десмоїд;

– рідко метастазувальні пухлини характеризуються вираженим місцево-агресивним ростом, але, крім того, можуть давати відділені метастази. Ризик таких метастазів до 5 %. Вони найчастіше з'являються в лімфатичних вузлах середостіння й легенях. Прикладом таких пухлин є фіброзна гістіоцитома;

– злоякісні пухлини м'яких тканин (їх ще називають саркомами), крім здатності до місцевого рецидивування, мають високий ризик віддаленого метастазування (від 20 % до 100 %). Водночас у рецидивних пухлин потенціал злоякісності та ризик віддаленого метастазування вищий, ніж у первинної пухлини.

Пухлини з жирової тканини трапляються найчастіше з усіх мезенхімальних пухлин. Це здебільшого ліпоми, ліпосаркоми, гіберноми. Ліпоми частіше діагностують у гладких жінок віком 40–60 років. Мають повільний ріст, упродовж багатьох років клінічно не проявляються. Лише в разі їх значного розміру пацієнти скаржаться на відчуття важкості в грудній клітці, болі, задишку. Залежно від локалізації розрізняють медіастинальні, шийно-медіастинальні, абдоміномедіастинальні, інтрамуральні (локалізовані в органах грудної порожнини та середостіння), парастернально-медіастинальні (поширюються у вигляді піскового годинника через міжребер'я).

Ліпосаркоми – злоякісний варіант жирової пухлини. Можуть бути первинно-множинними в середостінні або поєднуватися з пухлинними вузлами в інших місцях. Не часто локалізуються в середостінні, повільно ростуть, але інфільтрують оточуючі тканини, пізно метастазують (у легені, головний мозок, печінку).

Судинні пухлини виявляють 1–2 % випадків. Залежно від ступеня зрілості можуть бути незрілими (ангіоендотеліомами, злоякісними гемангіоперицитомами, ангіомаркомами) та зрілими (кавернозними, венозними, капілярними, артеріальними – гемангіомами й лімфангіомами). Найбільш часта локалізація – шкіра обличчя, шия, кінцівки, слизова оболонка рота, рідше – печінка, м'язи, центральна нервова система). Однаково часто уражають чоловіків і жінок. Локалізуються переважно в передньому середостінні. Гемангіоми – зрілі пухлини з великої кількості кровоносних судин у вигляді капілярних трубок. Неправильні округлі, бугристі новоутворення з наявністю на поверхні розширених судин. Як доброякісні новоутворення, гемангіоми здатні до інфільтративного росту. Найбільш часто трапляються в дітей.

Ангіосаркома – злоякісна пухлина, що виходить зі стінки судин. Її однаково часто діагностують як у чоловіків, так і жінок, особливо у віковій групі 35–50 років.

Фібробластичні та фіброгістіоцитарні пухлини (сполучнотканинні пухлини). Пухлини сполучної тканини виникають зі сполучнотканинних пластинок, фасцій, фіброзних шарів плеври. До них належить фіброматоз типів десмоїд, фіброма, фібросаркома.

Фіброма – доброякісна пухлина волокнистої сполучної тканини. Вона округла, щільна за консистенцією, іноді багатовузлова. Локалізується в різних відділах середостіння, тому клінічні прояви залежать від розміру пухлини й стиснення прилеглих структур.

Фібросаркома – злоякісна пухлина з незрілої сполучної тканини, неправильної форми, без капсули, інфільтрує прилеглі тканини.

Пухлини хрящової, кісткової, м'язової тканин. Джерелом розвитку хрящових пухлин середостіння є хрящі ребер, груднини, міжхребцевих дисків, груднино-реберного та реберно-хребцевого з'єднань. Хондроми середостіння характеризуються доброякісним перебігом, повільно ростуть, клінічні прояви залежать від розмірів і локалізації. Хондроми можуть інфільтрувати прилеглі тканини, призводити до узурації ребер, хребців.

М'язові пухлини в середостінні трапляються дуже рідко. Вони репрезентовані зрілими пухлинами – лейоміомами, що виходять із гладком'язової тканини стінок артерій, вен або органів середостіння (стравоходу), які містять гладком'язову тканину.

Рабдоміома, рабдоміосаркома – пухлини з попереково-смугастої тканини. Розміщені в передньому середостінні як похідні тератом або виходять із серця, м'язових стінок середостіння (грудної клітки, діафрагми).

Принципи лікування позаорганних пухлин. Хірургічне втручання є основним етапом лікування доброякісних позаорганних пухлин середостіння. Операції з приводу тератом мають свої особливості. Зважаючи на виражений фіброзно-спайковий процес, особливо з великими судинами, стравоходом, трахеєю, технічно важко провести подібні втручання. Іноді пухлини доводиться видаляти фрагментарно, або інтракапсулярно, вкриваючи капсулу. При тератобластомах лікування варто починати з комбінованих режимів хіміотерапії, з використовуючи препарати похідних платини (цисплатин, карбоплатин), етопозид, блеоміцин. Повна регресія спостерігається майже у 80 % пацієнтів. За наявності залишкових пухлинних вогнищ, солітарних метастазів у легнях, лімфатичних вузлах проводять хірургічні операції для їх видалення.

У лікуванні ліпосарком хірургічний метод є основним, але досить часто він виявляється паліативним, особливо в разі великих пухлин, інфільтрації тканин середостіння, що уражає життєво важливі структури. Водночас необхідно прагнути найповніше видалити новоутворення, обов'язково з лімфатичними вузлами. Для цього можливе проведення не лише торакотомії, а її поєднання зі стернотомією. У разі рецидиву пухлини показані повторні операції. Особливо вони актуальні за високодиференційованих варіантів ліпосарком, що дозволяє продовжити життя хворому. Низькодиференційовані пухлини мають високу здатність до інвазії й метастазування, тому в післяопераційному періоді необхідно проводити променеву терапію.

При невриномах оперативне втручання показано в усіх випадках, якщо немає абсолютних протипоказань через поширеність процесу або виснажений стан хворого. Для хірургічного втручання використовують такі хірургічні доступи:

- передньобоківу торакотомію – у разі локалізації пухлини середостіння вище за корінь легені;

- задньобоківу торакотомію – для видалення новоутворень заднього середостіння. Якщо пухлина також розміщена в спинномозковому каналі, зазначене втручання комбінують із ламінектомією;

- бокову торакотомію – при новоутвореннях переднього й заднього середостіння;

- комбіновані доступи – у разі великої або рецидивної пухлини, частина якої розміщена в черевній порожнині або на шиї. До комбінованих належать передня торакотомія + розріз на шиї та торако-абдомінальний доступи.

10 Рак шкіри (немеланомні злоякісні новоутворення)

Епідеміологія. Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 49,2 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології становить 1,3 на 100 тис. населення. Зокрема, у Сумській області захворюваність становить 50,1 на 100 тис. населення, а смертність – 2,0 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють частіше за жінок. Ця нозологія найбільш поширена в Запорізькій, Херсонській та Кіровоградській областях, а найменш – у Закарпатській, Чернівецькій та Рівненській. В Україні немеланомні злоякісні новоутворення в структурі загальної захворюваності посідають 2-ге місце в жінок і 3-тє в чоловіків.

Класифікація злоякісних пухлин шкіри

- 1 Епітеліальні новоутворення:
 - базальноклітинний рак шкіри;

- плоскоклітинний рак шкіри;
- рак придатків шкіри (екринових та апокринових залоз).

2 Неепітеліальні новоутворення:

- злоякісна меланома шкіри;
- саркоми шкіри (ангіосаркома, лейоміосаркома, фібросаркома).

Фактори ризику:

1) дія ультрафіолетових (УФ) променів що є основним фактором ризику розвитку більшості видів раку шкіри. Сонячне світло та солярії найбільш типові джерела ультрафіолетових променів. Вони здатні пошкоджувати ДНК клітин шкіри;

2) світла шкіра. Будь-хто може захворіти на рак шкіри, але люди зі світлою шкірою мають набагато більший ризик, ніж афроамериканці. Це пов'язано з тим, що пігмент шкіри меланін чинить захисну дію на темношкірих. У групі високого ризику перебувають люди зі світлою шкірою, що легко вкривається веснянками або згорає на сонці, блакитними чи зеленими очами й рудим або світлим волоссям.

Альбінізм – це спадкове захворювання, що характеризується відсутність захисного пігменту шкіри. Люди з цією хворобою мають рожево-білу шкіру та біле волосся. У них дуже високий ризик сонячних опіків і раку шкіри, тому вони повинні бути обережними й постійно захищати свою шкіру;

3) ризик виникнення базаліом і плоскоклітинних пухлин шкіри зростає з віком. Це, ймовірно, пов'язано з більш тривалою дією сонячного світла. Але ці види раку стають усе більш поширеними серед молоді. Причиною цього може бути те, що вона багато часу проводить на сонці з відкритою шкірою;

4) чоловіча стать – чоловіки частіше, ніж жінки, хворіють на базальний і плоскоклітинний рак шкіри. Вважають, що це пов'язано з більш тривалим перебуванням на сонці;

5) вплив певних хімічних речовин – вплив великої кількості арсену збільшує ризик розвитку раку шкіри. Арсен – це елемент, природно наявний у колодязній воді в певних районах. Його використовують у виробництві певних пестицидів і промисловості. Працівники, які зазнають впливу кам'яновугільної смоли, парафіну й шкідливих видів нафтопродуктів, також можуть мати підвищений ризик розвитку раку шкіри;

6) радіаційне опромінення – пацієнти, які отримували променевию терапію мають вищий ризик розвитку раку на тій ділянці шкіри, що зазнавала опромінення. Це особливо важливо для дітей, які пройшли курс лікування від злоякісних новоутворень;

7) рак шкіри в анамнезі. Пацієнти, які хворіли на базальний або плоскоклітинний рак, мають значну вищу ймовірність захворіти на нього знову;

8) довготривале й серйозне запалення або пошкодження шкіри. Шрами від сильних опіків, шкіра над ділянками із серйозними інфекціями кісток, її пошкодження запальними шкірними захворюваннями частіше спричиняють рак шкіри, хоча цей ризик зазвичай невеликий;

9) лікування псоріазу – під час лікування псоріазу часто використовують ультрафіолетове випромінювання, що може збільшити ризик розвитку плоскоклітинного раку та, можливо, інших видів раку шкіри;

10) пігментна ксеродерма – це дуже рідкісне спадкове захворювання, що характеризується зниженою здатністю клітин шкіри відновлювати пошкодження ДНК унаслідок впливу сонця. У осіб із цим розладом часто розвиваються багато ракових захворювань шкіри починаючи з дитинства;

11) синдром базально-клітинного невусу (також відомий як синдром Горліна) – рідкісний природжений синдром, для якого характерний розвиток множинних базаліом упродовж усього життя пацієнта. Здебільшого ця хвороба успадковується від батька. Розвиток пухлин починається з дитячого або підліткового віку. Вплив ультрафіолетових променів може провокувати появу переважної кількості пухлин;

12) ослаблена імунна система. Імунна система допомагає організму боротися з раком шкіри та інших органів. Люди з дефектом імунітету (від певних захворювань або медикаментозного лікування) більш схильні до розвитку багатьох типів раку шкіри, зокрема плоскоклітинного, меланоми й менш поширених типів, таких як саркома Капоші та клітинна карцинома Меркеля. Наприклад, пацієнтам, яким проводили трансплантацію органів, зазвичай дають ліки, що послаблюють їх імунну систему, щоб допомогти запобігти відторгненню нового органа. Це збільшує ризик розвитку раку шкіри. Рак шкіри в людей з ослабленою імунною системою переважно є більш агресивним і з більшою ймовірністю призводить до летального наслідку. Лікування великими дозами стероїдних препаратів також може послабити імунну систему. Це також може збільшити ризик розвитку раку шкіри;

13) певні інфекційні агенти (вірус імунодефіциту людини, вірус папіломи людини). Інфіковані ВІЛ часто мають слабку імунну систему, унаслідок чого піддаються підвищеному ризику розвитку базаліом і плоскоклітинного раку. Віруси папіломи людини (ВПЛ) є групою з більш ніж 150 вірусів, багато з яких можуть спричиняти папіломи або бородавки. Бородавки, зазвичай розміщені на руках і ногах, не пов'язані з будь-якою формою раку. Але певні типи ВПЛ,

особливо ураження шкіри геніталій та анальної ділянки, підвищують ризик розвитку пухлин;

14) паління. У курців частіше розвивається плоскоклітинний рак шкіри, особливо на губах, проте паління не є доведеним фактором ризику розвитку базальноклітинного раку.

У деяких випадках виникненню раку шкіри передують розвиток передраків. Їх поділяють на дві групи: облігатні та факультативні.

Факультативний передрак може бути наслідком хронічних запальних процесів, що супроводжуються активною регенерацією, або аномалій розвитку. Зазвичай не пов'язаний зі спадковістю. До цієї групи належать хронічні трофічні й променеві виразки, нориці, колоїдні та опікові рубці, себорейні й старечі кератоми. Малігнізація виникає рідко – приблизно в 1–20 % випадків.

При **облігатному передраку** злоякісна пухлина шкіри розвивається в 100 % випадків. Зазвичай це генетично детерміновані процеси. До облігатних передраків належать пігментна ксеродерма, хвороба Боуена, еритроплакія Кейра.

Пігментна ксеродерма є істинним уродженим фотодерматозом. У пацієнтів із раннього дитячого віку виявляється патологічна чутливість шкіри до сонячного випромінювання. Наслідками фотосенсибілізації є розвиток вторинного запалення дерми й поява гіперкератозу. Окремі плями та бляшки виникають на відкритих ділянках шкіри. Їх поява супроводжується інтенсивним свербінням, особливо у весняно-літній період.

Хвороба Боуена – це внутрішньоепідермальний рак (cancer in situ). Страждають чоловіки й жінки віком 40–60 років. На будь-якій поверхні шкіри, рідше на слизовій оболонці порожнини рота, утворюються чітко обмежені бляшки, рожеві або темно-червоні папули, здатні зливатися між собою.

Еритроплазія Кейра – внутрішньоепітеліальний рак слизових оболонок. Яскраво-червоний безболісний вузол може бути розміщеним на вульві, голівці статевого члена, слизовій оболонці порожнини рота. Процес триває роками до настання злоякісного переродження.

Базальноклітинний рак шкіри (базаліома) – пухлина шкіри, що найчастіше трапляється в осіб, старших за 50 років. Її характерною локалізацією є шкіра голови та шиї. Найчастіше утворюється в ділянці кутка ока, на крилах носа, лобі, в зоні носо-губного трикутника, на зовнішньому вусі. Має вигляд одиничного вузла й лише зрідка трапляється мультицентричний ріст.

Класифікація базально-клітинного раку шкіри (Кромпехера):

Екзофітний тип

1 Великовузловий – має вигляд щільного вузла напівсферичної форми. Поверхня вузла горбиста, з телеангіектазіями. Різновидом цього типу пухлин є *гіалінізована базально-клітинна карцинома* (пухлина Шпіглера, тюрбанна пухлина), найтиповіша локалізація якої – шкіра волосистої ділянки голови. Це зляксісне новоутворення має спадковий характер, страждають переважно молоді жінки.

2 Конглобатний – декілька вузлів, що виступають над шкірою, зливаються в єдиний конгломерат.

3 Дрібновузликовий – декілька дрібних вузликів, розміщених, як кільце.

4 Бородавчастий – щільний вузол, що виступає над рівнем шкіри з папіломатозними виростами по периферії.

5 Пухлинно-виразковий – наслідок пізніх стадій попередньо описаних типів пухлин. У центрі й по периферії вузла утворюються виразки, вкриті кірочками.

Виразковий тип

1 Роз’їдаюча виразка Джекоба – пухлина зі швидким прогресуючим інвазивним ростом. Спричиняє деструкцію прилеглих органів і тканин (носа, вух, очей).

2 Проникна базаліома – пухлина, для якої характерне формування западини на виразковій поверхні. Зовні вкрита кіркою. Швидко спричиняє деструкцію прилеглих тканин, схильна до рецидиву після лікування.

Поверхневий тип:

1 Екземоподібний – ділянка ураженої шкіри чітко обмежена, не має екзофітних елементів, але є явища запальних змін. Зовні цей тип пухлини подібний до хронічної екземи.

2 Рубцева атрофія – має вигляд склеродерми або колоїдного рубця. Шкіра атрофічна, тонка й суха.

3 Педжетоїдна епітеліома – мультицентричний рак, виникає дуже рідко. Є частиною синдрому Горлін – Гольця, що є спадковою патологією. Симптомами цього синдрому є поява базаліом у поєднанні з аномаліями розвитку кісткової, нервової, ендокринної систем.

4 Фіброепітеліома Пінкуса – високодиференційована базаліома у вигляді одиночного рожевого вузла, локалізованого на шкірі тулуба, рідше – кінцівок. Після лікування не схильна до рецидивів.

Перебіг базаліом тривалий, хронічний. Метастазують ці пухлини дуже рідко. Зазвичай поширенню процесу передують рецидив після радикального лікування (рис. 10.1).

Макроскопічні варіанти базаліоми



Рисунок 10.1 – Макроскопічні варіанти базаліом

Плоскоклітинний рак шкіри виникає на тлі попереднього факультативного або облігатного раку шкіри. Плоскоклітинні пухлини діагностують переважно в осіб, старших за 60 років. Локалізація може бути різною. На ранніх стадіях має вигляд вузла або виразки кольору нормальної шкіри. Виділяють декілька його типів:

1) екзофітний – пухлина має вигляд вузла, що виступає над поверхнею шкіри, нагадує «цвітну капусту». Із часом виразкується й переходить у наступний тип – виразково-інфільтративний;

2) виразково-інфільтративний – виразка з піднятими щільними краями. У центрі пухлини серозно-кров'янистий секрет, що засихає у вигляді кірок. Пухлина швидко росте й спричиняє деструкцію тканин;

3) виразковий – від самого початку має вигляд виразки.

Плоскоклітинні пухлини шкіри більш агресивні, ніж базаліоми. Метастази виникають у 2,5–7,5 % випадків. Найчастіше уражають лімфатичні вузли, легені, кістки (рис. 10.2).

Плоскоклітинний рак шкіри



Рисунок 10.2 – Макроскопічні варіанти плоскоклітинного раку шкіри

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017)

Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли, що відповідають локалізації первинної пухлини.

Для однобічних пухлин це:

- голова, шия: преаурикулярні на боці ураження, підщелепні, шийні й надключичні лімфатичні вузли;
- грудна клітка: пахвові лімфатичні вузли на боці ураження;
- рука: лімфатичні вузли в ліктьовій ямці та пахвові на боці ураження;
- черевна стінка, попереки, сідниці: пахвові лімфатичні вузли на боці ураження;
- нога: підколінні й пахвинні лімфатичні вузли на боці ураження;
- анальний край і періанальна шкіра: пахвинні лімфатичні вузли на боці ураження.

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

T0 – первинну пухлину неможливо визначити;

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);

T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі;

T2 – пухлина 2–4 см в найбільшому вимірі;

T3 – пухлина, більша за 4 см в найбільшому вимірі, або мінімальна ерозія кістки чи периневральна або глибока інвазія*;

T4a – значна інвазія пухлиною кісткової тканини / кісткового мозку;

T4b – пухлина поширюється на основу черепа або осьовий скелет, включаючи ураження форамену та/або поширення через форамінальний отвір хребців до епідурального простору;

**Глибоку інвазію визначають як інвазію поза межі підшкірного жирового шару або більшу за 6 мм; периневральну інвазію для класифікації T3 вважають клінічно або рентгенографічно підтвердженням залученням окремих нервів без ураження форамену чи основи черепа*

N – регіонарні лімфатичні вузли;

NX – недостатньо даних для оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – регіонарні метастази в єдиний лімфатичний вузол на боці ураження до 3 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2a – регіонарні метастази в єдиний лімфатичний вузол на боці ураження 3–6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2b – множинні регіонарні метастази на боці ураження до 6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N2c – множинні двобічні регіонарні метастази або метастази в контралатеральні лімфатичні вузли до 6 см у найбільшому вимірі без поширення за межі вузла;

N3a – метастази в лімфатичні вузли, більші за 6 см у найбільшому вимірі, без поширення за межі вузла;

N3b – метастази в одиночні або множинні лімфатичні вузли з клінічним екстранодальним поширенням.

M – віддалені метастази:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази.

Таблиця 10.1 – Стадії раку шкіри

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IVA	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Будь-яка N	M0
Стадія IV B	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Діагностика. Насамперед, проводять дерматоскопію – безболісне цифрове обстеження шкірного утвору через оптичне збільшення. У разі сумнівних зовнішніх ознак роблять біопсію (мінімальне висічення пухлини) для цитологічного й гістологічного досліджень.

Виділяють зазначені дані типи біопсії шкіри.

Лезова (тангенціальна) біопсія – за цією методикою біопсію проводять скальпелем або лезом. Її виконують тоді, коли необхідно взяти біоптат з епідермісу, сосочкового й іноді сітчастого шару дерми. Показана в разі папульозних доброякісних висипань і плоскоклітинного раку шкіри.

Панч-біопсія – тип біопсії, що дозволяє взяти зразок тканини у вигляді стовпчика, що містить епідерміс, дерму та часто підшкірно-жирову клітковину. Зазвичай її проводять перед хірургічним видаленням для отримання гістологічних результатів.

Петльовий (кюретаж) – матеріал для дослідження беруть за допомогою спеціальної петлі (радіохвильовий метод або коагулятор). Найчастіше

застосовують для видалення бородавок, себорейного кератозу, рідше – базальноклітинного раку.

Ексцизійна (веретеноподібна) – одномоментне лікувально-діагностичне втручання, що є широким висіченням усього новоутворення із захопленням суміжних тканин, зокрема всіх шарів шкіри.

Пункційна – взяття матеріалу для дослідження за допомогою спеціальної голки та біопсійного шприца. Роблять прокол і беруть рідкий матеріал.

За наявності доказів пухлинного процесу призначають обов'язкові (рентгенографію легень, УЗД черевної порожнини) або додаткові (комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, радіоізотопне дослідження тощо) методи обстеження. Для подальшого планування лікування проводять лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, сечі, визначення групи крові тощо).

Лікування. Для лікування базаліом і плоскоклітинного раку активно застосовують різні методи: променевиї, хірургічний, кріо- й лазерну деструкцію, хіміотерапію, таргетну терапію.

Хірургія є поширеним методом лікування базальноклітинного та плоскоклітинного раку шкіри. Для цього можуть застосовувати її різні види. Варіанти залежать від типу раку шкіри, розмірів і локалізації пухлини. Найчастіше операцію проводять під місцевою анестезією. При раку шкіри з високим ризиком виникнення рецидиву хірургічне втручання іноді супроводжується іншими видами лікування, такими як опромінення або хіміотерапія.

Одним із варіантів є *хірургічне висічення пухлини*, подібне до ексцизійної біопсії, але в такому разі діагноз уже відомий. Для цієї процедури шкіру спочатку знеболюють місцевим анестетиком. Новоутворення висікають скальпелем у межах здорових тканин. Краї рани ретельно зшивають. Цей тип операції залишає рубець.

Під час *кюретажу* та *електродисекції* лікар видаляє пухлину, зскрібаючи її довгим тонким інструментом із гострим зацикленним краєм на одному кінці (так званою кюреткою). Потім цю ділянку шкіри обробляють електричною голкою (електродом) для знищення будь-яких ракових клітин. Цей процес повторюють один раз або двічі під час однієї процедури лікування. Кюретаж та електродисекція є ефективними засобами лікування поверхневих (обмежених верхнім шаром шкіри) базальних і плоскоклітинних новоутворень шкіри. Після лікування залишається рубець.

Хірургія Мооса (також відома як мікрографічна хірургія Мооса) полягає в тому, щоб зберегти якомога більше здорової шкіри, наприклад у разі

локалізації раку біля очей, у центральній частині обличчя, на вухах або пальцях. Може бути призначеною, якщо високий ризик рецидиву захворювання. Процедуру Мооса виконує хірург зі спеціальною підготовкою. Спочатку він видаляє дуже тонкий шар шкіри (разом із пухлиною), а потім перевіряє віддалений зразок під мікроскопом. Якщо виявляє ракові клітини, то видаляє й досліджує наступний тонкий зріз. Це повторюють до того часу, доки в зразках шкіри не будуть діагностуватися пухлинні клітини. Процес повільний, часто триває кілька годин, але це означає, що можна зберегти більше нормальної шкіри та досягти кращого косметичного ефекту.

Іноді лімфатичні вузли поблизу плоскоклітинного або базально-клітинного раку шкіри збільшені. У такому разі потрібно зробити їх біопсію для виявлення ракових клітин. Якщо уражена велика кількість лімфатичних вузлів, то проводять обширну операцію, яку називають дисекцією лімфатичного вузла.

Після операції з видалення великого за розмірами базального або плоскоклітинного раку шкіри може виявитися неможливим розтягнути найближчу шкіру настільки, щоб зшити краї рани. У такому разі здорову шкіру можуть брати з іншої частини тіла, щоб допомогти загоїтися рані й відновити вигляд ураженої ділянки. Інші реконструктивні хірургічні процедури, такі як переміщення «клаптів» шкіри навколо рани, також можуть бути корисними за певних умов.

Кріодеструкція та лазерна деструкція все частіше витісняють хірургічний метод лікування. Їх застосовують у разі малих пухлин, локалізованих на голові та шиї. Ізольоване хірургічне втручання доцільне лише в разі, якщо розміри пухлини досягають майже 5 см, і вона розміщена на шкірі тулуба, кінцівок.

Якщо пухлина дуже велика або розміщена на ділянці шкіри, яку важко видалити хірургічним способом, як основний метод лікування можна застосовувати променеву терапію. Вона також доцільна за наявності протипоказань до хірургічного втручання. Опромінення особливо ефективно в поєднанні з іншими видами лікування. Наприклад, його можна застосовувати після операції як допоміжне (додаткове) лікування для знищення будь-яких невеликих ділянок ракових клітин, не помітних під час операції. Це знижує ризик рецидиву раку. Променева терапія також може бути показана для лікування раку шкіри, що поширився на лімфатичні вузли або інші органи.

Найчастіше призначають близькофокусну гамма-терапію в режимі фракціонування дози (разова вогнищева доза – 2 Гр; сумарна доза – 50–60 Гр). Завдяки тому, що процес опромінення тривалий, усі пухлинні клітини встигають пройти клітинний цикл та водночас опромінитися. Цей метод

застосовують лише для пухлин I–II стадій (розмір новоутворення – до 5 см). На III стадії опромінення доповнюють хірургічним лікуванням.

Хіміотерапія показана лише в разі поширеного процесу (наявності метастазів). Призначають блеоміцин, 5-фторурацил і препарати платини. Цей метод можна застосовувати для лікування плоскоклітинного раку шкіри, що поширився на інші органи, хоча кращим є попереднє проведення імунотерапії.

Іноді хіміотерапевтичні препарати наносять безпосередньо на пухлину. Зокрема, іміквімод найбільш часто використовують для місцевого лікування деяких базаліом і плоскоклітинних пухлин шкіри. Крем зазвичай наносять 2–5 разів на тиждень.

Базальноклітинна карцинома дуже рідко метастазує, тому системна хіміотерапія здебільшого не показана для лікування цього виду раку. Прогресуючі базаліоми частіше лікують за допомогою *таргетної терапії*.

Вісмодегіб (Egivedge) і сонідегіб (Odomzo) є цільовими препаратами, що можна використовувати для лікування певних метастатичних або рецидивних базальноклітинних ракових захворювань шкіри. Базаліоми дуже рідко поширюються, але якщо це відбувається, то важко піддаються лікуванню. Більшість із них мають мутації в генах, що є частиною клітинного сигнального шляху – Sonic Hedgehog (SHh). У 1995 році група вчених отримала Нобелівську премію за працю з вивчення генетичних аномалій у плодових мушок дрозофіл, певні з яких призводили до порушень сегментарної полярності й неправильного розвитку. Унаслідок останнього личинка мала вкорочену та округлу форму з колючками замість довгастої та гладкої, тому зовні нагадувала їжака. Так був відкритий і названий сигнальний шлях Hedgehog, що контролює ембріональний розвиток. У людини цей сигнальний шлях називається Sonic Hedgehog (SHh).

У клітин плоскоклітинного раку шкіри часто занадто багато білка (EGFR), що може допомогати їм рости. Доведено, що ліки, спрямовані на цей білок, такі як цетуксимаб (Ербітукс), можуть позитивно впливати на перебіг захворювання.

Імунотерапію також усе частіше застосовують для лікування злоякісних пухлин шкіри. У 2018 році Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило призначення цеміплімабу (cemiplimab) для лікування метастатичного плоскоклітинного раку шкіри в пацієнтів, яким протипоказане хірургічне втручання. Цеміплімаб є інгібітором білка запрограмованої клітинної смерті PD-1. Речовина допомагає імунній системі організму боротися з пухлинними клітинами, блокуючи сигнальний шлях PD-1.

11 Меланома шкіри

Епідеміологія. Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 7,8 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 2,4 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 7,5 на 100 тис. населення, а смертність – 2,0 на 100 тис. населення. Жінки хворіють частіше за чоловіків. Ця нозологія найбільш поширена в Дніпропетровській та Полтавській областях та місті Києві, а найменш – у Закарпатській і Рівненській.

Меланома становить лише близько 1 % випадків раку шкіри, але є причиною переважної кількості смертей від злоякісних новоутворень шкіри. За останні кілька десятиліть рівень захворюваності на меланому невпинно зростає, але це найімовірніше пов'язано зі збільшенням тривалості життя.

Меланома більше ніж у 20 разів частіше трапляється у світлошкірих жителів, ніж у афроамериканців. Ризик розвитку цього недугу впродовж життя становить близько 2,6 % (1 на 38) для світлошкірих, 0,1 % (1 на 1 000) для чорношкірих і 0,6 % (1 на 167) для латиноамериканців. Загалом меланома частіше трапляється в чоловіків, але у віковій групі до 50 років показники вищі в жінок.

Ризик захворіти на меланому збільшується з віком. Середній вік осіб, яким ставлять діагноз – 65 років. Але ця пухлина не рідкісна навіть серед молодших за 30 років. Насправді, це один із найпоширеніших видів раку в молоді (особливо молодих жінок).

Меланома шкіри – це пухлина, що розвивається з пігментоутворювальних клітин (меланоцитів). Локалізується переважно на шкірі, але може траплятися в будь-яких органах і тканинах: сітківці ока, зовнішніх статевих органах, шийці матки, прямій кишці та інших. Здебільшого меланома розвивається з уродженого або набутого невуса. Саме тому умовно невуси поділяють на меланомобезпечні, що дуже рідко перероджуються, та меланомонебезпечні.

До меланомобезпечних пігментних новоутворень належать доброякісні ефеліди (веснянки), лентиго слизових оболонок, синдром леопарда, фіброепітеліальні, внутрішньодермальні, папіломатозні й верукозні невуси, «монгольська пляма» та інші.

Меланомонебезпечними пігментними новоутвореннями є пігментна ксеродерма, обмежений передраковий кератоз Дюбрея, проміжний пігментний, блакитний і гігантський уроджений невуси, невуси Ота й Іто.

Крім пігментних новоутворень, виділяють екзо- та ендогенні фактори, що відіграють важливу роль у патогенезі меланоми.

Фактори ризику розвитку меланому

1 Надлишкова інсоляція. Причиною виникнення пухлини є пошкодження меланоцитів, кератиноцитів, а також значна імуносупресія, пов'язана з порушенням функції природних Т-кілерів. Вплив ультрафіолетових (УФ) променів є основним фактором ризику для більшості меланом. Їх природним джерелом є сонячне світло, штучним – солярії. Проте не всі меланоми пов'язані з надмірною інсоляцією. Наприклад, меланома, що виникла на тулубі (грудях і спині) та ногах переважно пов'язана з частими сонячними опіками (особливо в дитинстві). Водночас ці ділянки тіла не піддаються постійному впливу ультрафіолету. Певні дані свідчать про те, що такі пухлини відрізняються від тих, що починаються на обличчі, шиї й руках, де вплив сонця є більш постійним. Зовсім інше походження мають меланоми долоней, підошов ніг або під нігтями (відомі як акральні лентигозні меланоми) або на внутрішніх поверхнях, таких як ротова порожнина та піхва (слизових оболонок), на які майже не впливає перебування на сонці.

2 I–II фенотип шкіри. Розрізняють шість фенотипів шкіри:

- 1) шкіра молочного кольору, веснянки, світле або руде волосся, блакитні очі. Шкіра дуже швидко згорає, завжди червоніє;
- 2) світла шкіра, світле волосся, світлі очі. Шкіра швидко згорає, червоніє, мало засмагає;
- 3) світла шкіра, темно-русяве волосся, темні очі. Шкіра рідко згорає, іноді червоніє, швидко засмагає;
- 4) смугла шкіра, темне волосся, темні очі. Шкіра рідко згорає, не червоніє, дуже легко засмагає;
- 5) жовта шкіра, темне волосся, темні очі (азійський тип). Шкіра згорає дуже рідко, сильно засмагає;
- 6) чорна шкіра, чорне волосся, чорні очі (африканський тип). Шкіра ніколи не згорає.

3 Велика загальна кількість доброякісних меланоцитарних невусів, лентиго (більше ніж 100).

4 Три та більше тяжких сонячних опіків упродовж життя, а особливо в дитинстві.

5 Наявність трьох і більше атипівих меланоцитарних невусів.

6 Меланома в близьких родичів. На сьогодні підвищений ризик захворюваності на меланому пов'язують із порушенням функції супресорів пухлинного росту, основними із яких є CDKN2A та CDK4 (cyclin-dependent kinase). Із CDKN2A пов'язаний розвиток синдрому сімейної множинної невус-меланоми (FAMMM-синдром). Це генетичний синдром з аутосомно домінантним типом наслідування, для якого характерний розвиток множинних

диспластичних невусів, меланом, раку підшлункової залози й пухлин центральної нервової системи.

7 Уроджені меланоцитарні невуси. Вважають, що ризик розвитку меланоми впродовж життя в людей з уродженими меланоцитарними невусами становить 0–5 % і залежить від розміру невусу. Наприклад, ризик виникнення меланоми низький, якщо розмір невусу менший, ніж долоня, і високий, якщо новоутворення покриває великі ділянки спини й сідниць.

8 Особиста історія меланоми або інших видів раку шкіри. Людина, яка вже хворіла на меланому, має вищий ризик захворіти знову. Особи з базальноклітинним або плоскоклітинним раком шкіри також перебувають у групі підвищеного ризику розвитку меланоми.

9 Ослаблена імунна система. Люди з ослабленим імунітетом більш схильні до розвитку пухлин шкіри й меланоми. У групі ризику перебувають пацієнти після трансплантації органів, ВІЛ-інфіковані.

10 Люди старшого віку. Меланома частіше трапляється в літніх людей, але може виникати й у молоді. Насправді, меланома є одним із найбільш поширених видів раку в осіб, молодших за 30 років, (особливо в молодих жінок). Меланома, пов'язана з генетичними синдромами, може виникнути в зовсім юному віці.

11 Чоловіча стать. У Сполучених Штатах у чоловіків рівень захворюваності на меланому вищий, ніж у жінок, хоча це залежить від віку. До 50 років ризик вищий для жінок; після 50 – для чоловіків.

12 Пігментна ксеродерма – це рідкісне спадкове захворювання, пов'язане з порушенням здатності клітин шкіри відновлювати пошкоджену ДНК. Це захворювання є істинним уродженим фотодерматозом. У пацієнтів із раннього дитячого віку виявляється патологічна чутливість шкіри до сонячного випромінювання.

Розроблено дві таблиці діагностичних ознак меланоми – ABCD і Глазгівська.

ABCD – система ознак малігнізації невусів:

A – Assymetry (асиметрія);

B – Boundary (межа, контур);

C – Color (колір);

D – Dimension (diameter – 6 mm).

Глазгівська шкала ознак малігнізації невусів:

1 Зміна об'єму й форми.

2 Зміна форми та контуру.

3 Зміна кольору.

4 Запалення.

- 5 Утворення кірочки або кровоточивість.
- 6 Зміна відчуттів, чутливості.
- 7 Діаметр, більший ніж 7 мм.

Ознаки доброякісного перебігу



Ознаки злоякісного перебігу (меланома)



Рисунок 11.1 – Ознаки перебігів меланоми

Основні форми росту меланоми

Меланома, що поширюється поверхнево, становить близько 40–75 % усіх випадків меланоми. Чоловіки та жінки, старші за 50 років, хворіють з приблизно однаковою частотою. Типовою локалізацією в жінок є шкіра стегон, гомілок, спини; в чоловіків – шкіра голови, шиї, спини, грудної клітки, живота. Така меланома росте роками спочатку радіально, поверхнево, за рахунок накопичення меланоцитів в епітеліальному шарі, а потім починається вертикальний ріст та інвазія в ретикулярний шар шкіри.

Лентигомеланомами є 10–13 % усіх меланом. Хворіють переважно жінки старші за 70 років. Пухлина тривало росте поверхнево, має вигляд плям із різними відтінками коричневого кольору. Далі починається вертикальний ріст.

Вузлові меланоми діагностують у 15–30 % пацієнтів. Однаково часто хворіють чоловіки та жінки віком близько 40 років. Особливістю цієї форми є відсутність фази поверхневого росту. Від самого початку спостерігається вертикальний ріст, що починається із базального шару дерми, в якому розміщені меланоцити, тому відразу встановлюють III рівень інвазії за

Кларком. Меланома має вигляд темно-синього або чорного вузла, часто виразкується.

Акральна лентигінозна меланома становить 8% усіх меланом. Трапляється переважно в осіб із темною шкірою. Типова локалізація – підошовна поверхня стопи, долоні, піднігтьове ложе. Часто виразкується.

Меланома шкіри схильна до лімфогенного й гематогенного метастазування. Нове дослідження, результати якого опубліковані в журналі «Cell», виявило механізм, що дозволяє агресивним формам раку шкіри швидко поширюватися. В експерименті вчені проаналізували структуру клітин меланоми та фактори, що призводять до поширення. Вони виявили, що пухлинні клітини вивільняють певні молекули, що взаємодіють з імунною системою, надсилаючи сигнали, що сприяють росту й збільшенню пухлини. Згідно з результатами дослідження агресивність раку шкіри значно обумовлена наявністю в клітинах великої кількості білка міозину II. Міозин II допомагає клітинам рухатися. Отже, високий рівень цього білка дозволяє раковим клітинам ставати більш мобільними й швидше поширюватися по всьому організму.

Клінічна класифікація меланоми шкіри TNM (восьме видання 2017)

T – первинна пухлина:

pTX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

pT0 – первинну пухлину неможливо визначити;

pTis – меланома in situ (рівень інвазії I за Кларком) (атипова меланоцитарна гіперплазія, виражена меланоцитарна дисплазія, неінвазивна злоякісна пухлина);

pT1 – пухлина, менша за 1 мм у товщину:

pT1a – товщина пухлини 0,8 мм або менша, без виразкування;

pT1b – товщина пухлин до 0,8 мм із виразкуванням або більша ніж 0,8 мм, але не більша за 1 мм, із виразкуванням або без нього;

pT2 – пухлина, більша ніж 1 мм, але менша за 2 мм у товщину:

pT2a – без виразкування;

pT2b – із виразкуванням;

pT3 – пухлина, більша ніж 2 мм, але менша за 4 мм у товщину:

pT3a – без виразкування;

pT3b – із виразкуванням;

pT4 – пухлина, більша ніж 4 мм у товщину:

pT4a – без виразкування;

pT4b – із виразкуванням.

**TX передбачає біопсію меланоми зскрібком (рис. 11.2)*

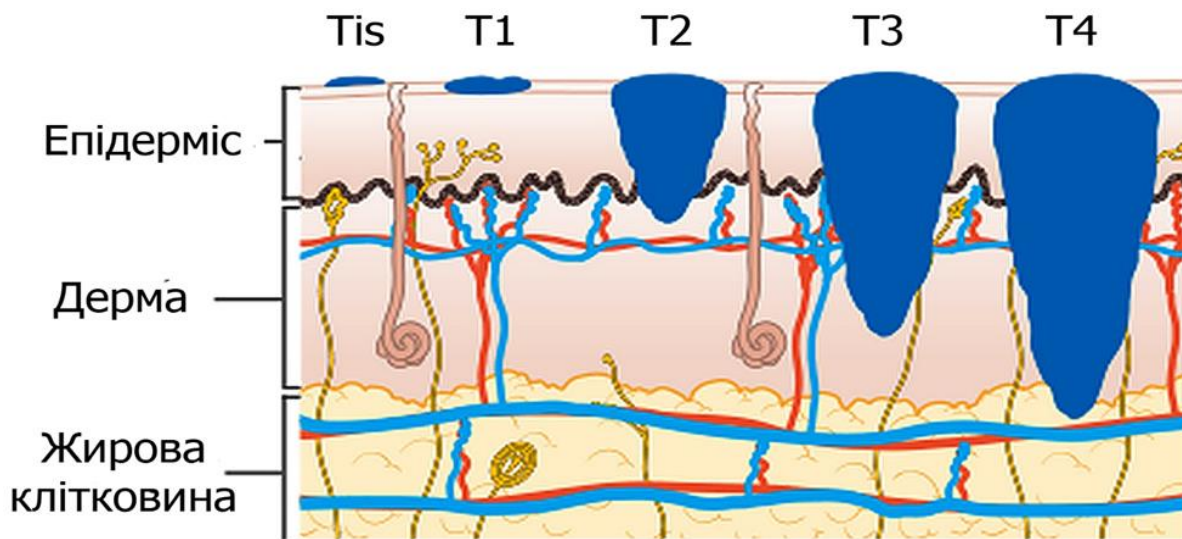


Рисунок 11.2 – Інвазивний ріст меланоми, проростання різних шарів шкіри

N – регіонарні лімфатичні вузли:

N0 – під час аналізу матеріалу регіонарної лімфаденектомії потрібно досліджувати не менше ніж 6 лімфатичних вузлів. Якщо лімфатичні вузли негативні, але кількість досліджених вузлів менша ніж 6, їх класифікують як pN0. Класифікацію, що ґрунтується винятково на біопсії сторожового лімфатичного вузла без лімфодисекції аксиллярних вузлів, кодують (sn) для сторожового лімфатичного вузла pN 1 (sn);

NX – недостатньо даних для оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в одному регіонарному лімфатичному вузлі або інтралімфатичний регіонарний метастаз без ураження вузла;

N1a – можна визначити лише мікроскопічно (клінічно приховані);

N1b – можна визначити макроскопічно (клінічно);

N1c – сателіти або транзитні метастази без метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах;

N2 – метастази у двох – трьох регіонарних лімфатичних вузлах або внутрішньолімфатичні регіонарні метастази з ураженням лімфатичних вузлів;

N2a – можна визначити лише мікроскопічно в лімфатичних вузлах;

N2b – можна визначити макроскопічно в лімфатичних вузлах;

N2c – сателіти або транзитні метастази з метастазами в одному регіонарному лімфатичному вузлі;

N3 – метастази в чотирьох і більше лімфатичних вузлах або конгломерат лімфатичних вузлів, сателіти чи транзитні метастази з метастазами у двох та більше регіонарних лімфатичних вузлах;

N3a – можна визначити лише мікроскопічно в лімфатичних вузлах;

N3b – можна визначити макроскопічно в лімфатичних вузлах;

N3c – сателіти або транзитні метастази з метастазами у двох і більше регіонарних лімфатичних вузлах.

Примітка. Макро- й мікроскопічні сателіти (пухлинні гнізда або вузли) розміщені менше ніж на 2 см від первинної пухлини. Транзитні метастази втягують шкіру або підшкірну клітковину на відстані, більшій ніж 2 см від краю пухлини, вони не належать до регіонарних лімфатичних вузлів

M – віддалені метастази*:

MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

MO – немає ознак віддалених метастазів;

M1 – є віддалені метастази;

M1a – метастази в шкірі або підшкірній клітковині, чи в лімфатичних вузлах (i), за межами регіонарної зони;

M1b – метастази в легенях;

M1c – метастази в будь-якому органі, що не належить до центральної нервової системи;

M1d – ураження метастазами центральної нервової системи.

**Позначки для категорії M:*

(0) – лактат дегідрогеназа (ЛДГ) не підвищена;

(1) – ЛДГ підвищена

Отже, M1a (1) означає метастази в шкіру, підшкірну клітковину або лімфатичний вузол за межами регіонарних лімфатичних вузлів із підвищеною ЛДГ. Позначки не використовують, якщо ЛДГ не записано або не визначено.

Таблиця 11.1 – Стадії меланому шкіри

Стадія 0	pTis	N0	M0
Стадія I A	pT1a	N0	M0
Стадія I B	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Стадія II A	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Стадія II B	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Стадія II C	pT4b	N0	M0
Стадія III	Будь-яка T	N1, N2, N3	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Близько 60 % меланом мають мутації в гені BRAF. Зважаючи на це, проводять клінічні дослідження інгібіторів BRAF. Попередні результати лікування ними свідчать про певну регресію меланоми в пацієнтів. У червні 2011 року результати клінічних випробувань на великій когорті пацієнтів із BRAF-мутацією в 15-му екзоні підтвердили дані попередніх досліджень щодо ефективності блокаторів тирозин-кінази та значну регресію пухлини.

Діагностика. Самообстеження є дуже важливим для раннього виявлення раку шкіри. Знання особливостей власної шкіри дозволить вчасно запідозрити початок патологічних процесів. Ви повинні знати структуру родимок, плям, веснянок на своїй шкірі, щоб помітити будь-які нові невуси або зміни в уже наявних.

Більшість лікарів рекомендують виконувати самообстеження один раз на місяць. Робити це краще в добре освітленій кімнаті перед дзеркалом у повний зріст. Використовуйте ручне дзеркало, щоб оглянути важкодоступні місця, наприклад спину, стегна. Огляньте всі ділянки, зокрема долоні, підшви, шкіру голови, вуха, нігті й спину (у чоловіків спина є найчастішим місцем для виникнення меланоми). Друзі та члени сім'ї також можуть допомогти, особливо під час огляду важкодоступних місць, таких як шкіра голови й спини.

Дерматоскопія – основний метод діагностики меланоми. Її проводять як за допомогою простої лупи, так і за допомогою епілюмінесцентного мікроскопа, що робить прозорим роговий шар епідермісу. Водночас можна з високою ймовірністю визначити, є невус небезпечним чи ні відповідно до системи ABCD.

На сьогодні розроблені комп'ютерні системи мікродермоскопії підвищують рівень ранньої діагностики меланоми з 60 % до 90 %, але поки що їх використовують лише в експериментальних умовах.

Ультразвукове дослідження показане для дослідження первинної меланоми з вимірюванням товщини пухлини в міліметрах, оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів. Під контролем УЗД можна проводити біопсію підозрілих вузлів.

Дуже важливою є цитологічна верифікація діагнозу. Якщо це можливо, беруть мазки-відбитки з ерозивної поверхні пухлини.

Остаточний діагноз меланоми можна встановити лише в результаті гістологічного дослідження, проведеного після тотального видалення пухлини з достатнім захопленням здорових тканин. Передопераційна пункційна або

інцизійна біопсія протипоказана, щоб уникнути поширення меланому. Визначають глибину проростання (Clark, Breslow) і мітотичний індекс.

Одним із важливих методів дослідження є біопсія сторожового лімфатичного вузла (SLNB). Мета такої процедури – встановлення поширення раку на регіонарні лімфатичні вузли, що, у свою чергу, може вплинути на лікувальну тактику. Цей тест дозволяє визначити лімфатичні вузли, що, найімовірніше, будуть першим місцем, у яке пошириться меланома. Їх називають сторожовими вузлами.

Щоб знайти сторожовий лімфатичний вузол (або вузли), лікар вводить невелику кількість радіоактивної речовини в ділянку меланому. Через деякий час після переміщення цієї речовини в ділянку регіонарних лімфатичних вузлів використовують спеціальну камеру, щоб визначити, накопичується вона в одному чи декількох сторожових лімфатичних вузлах. Після того як радіоактивна зона була поміченою, пацієнта забирають на операцію, а в тому місці, в яке вводили радіоактивну речовину, роблять ін'єкцію синього барвника. Потім у позначеній ділянці виконують невеликий розріз, а лімфатичні вузли, що стали синіми, видаляють. Потім їх досліджують під мікроскопом. Якщо в сторожових вузлах немає злоякісних клітин, інших вузлів не видаляють, тому що малоймовірно, що меланома поширилася за ці межі. Якщо клітини меланому знайдено, інші лімфатичні вузли цієї ділянки здебільшого видаляють і досліджують. Це називається дисекцією лімфатичних вузлів. Якщо лімфатичний вузол біля меланому аномально великий, біопсія сторожового вузла не потрібна. Збільшений вузол просто видаляють способом біопсії.

Клінічний та біохімічний аналізи крові є обов'язковими для пацієнтів із підозрою на меланому. Відповідні показники можуть свідчити про ураження певних органів. Наприклад, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) та ферменти печінки (АЛТ, АСТ) допомагають визначити наявність метастазів у печінці.

Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс, ПЕТ-КТ і сцинтиграфія (радіоізотопне дослідження) з ізотопом фосфору застосовують для виявлення метастазів у лімфовузлах та інших органах. Ці методи дозволяють установити ступінь поширеності процесу.

Для хворих на меланому дуже важливим є перевірка біопсійних зразків на наявність мутацій у відповідних генах. Близько половини меланом мають мутації гена BRAF. Певні ліки, використовувані для лікування прогресуючих меланом, ефективні, лише якщо клітини мають мутації BRAF, тому цей тест необхідний для вибору варіанта лікування. Також можуть проводити тести на зміни в інших генах, таких як C-KIT.

Більш новий лабораторний тест, відомий як DecisionDx-меланома, розглядає певні патерни експресії генів у клітинах меланоми, щоб допомогти встановити, чи схильна пухлина поширюватися на ранній стадії. Його результати також можна використовувати для вибору варіантів лікування.

Лікування. Основним методом лікування меланоми залишається **хірургічний** – широке висічення в межах здорових тканин. У разі локалізації пухлини на шкірі кінцівок і тулуба від її краю відступають не менше ніж 2 см, а на шкірі голови та шиї – 1,5 см. Краї резекції залежать від товщини меланоми. У разі локалізації пухлини на пальцях, між пальцями, в ділянці піднігтьового ложа, ампутують пальці, виконують резекції кисті та стопи.

Якщо в пацієнта наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, то проводяться моноблочні операції з видаленням первинного вогнища й відповідних зон лімфогенного метастазування (пахово-підключичну, пахово-стегнову, розширену пахово-здухвинну, парааортально-здухвинно-пахову лімфаденектомії, фасціально-футлярне видалення клітковини шиї).

Вважають, що дисекція лімфатичних вузлів може продовжити життя пацієнта або принаймні допоможе уникнути больового синдрому, що виникає внаслідок збільшення об'єму лімфатичних вузлів. Повна дисекція лімфатичних вузлів може спричинити певні довгострокові побічні ефекти. Одним із найгірших є лімфедема. Лімфатичні вузли пахової та пахових ділянок допомагають відводити лімфу від кінцівок. Якщо вони видалені, рідина починає накопичуватися. Це може призводити до тимчасового або постійного набряку кінцівок. Еластичні панчохи або компресійні рукава за певних умов здатні допомогти пацієнтам уникнути цього ускладнення.

Імуноterapia. До препаратів імунотерапії, активно використовуваних раніше, належать інтерферон-альфа (IFN-А), інтерлейкін-2 (IL-2) і гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор (GM-CSF). Приймання максимальних доз інтерферону-альфа-2b забезпечує значне продовження безрецидивного періоду й підвищення загальної виживаності порівняно з відсутністю ад'ювантної терапії. Зараз доведеним є той факт, що інгібітори імунних контрольних точок діють значно краще й мають менше побічних ефектів. Але інтерферон-альфа та інтерлейкін-2 можна призначити лише в разі неефективності моноклональних антитіл. Побічними ефектами IL-2 є симптоми грипу, такі як лихоманка, застуда, біль, сильна втома, сонливість. Великі дози IL-2 призводять до накопичення рідини в організмі, внаслідок цього в пацієнта виникають набряки.

Пацієнтам із меланою на III і IV стадіях призначають моноклональні антитіла – іпіліумаб (ipilimumab), ніволумаб (nivolumab), пембролізумаб (Pembrolizumabi), що є інгібіторами імунних контрольних точок. Ніволумаб і

пембролізумаб блокують взаємодію між рецептором програмованої смерті (PD-1) і його лігандами (PD-L1 і PD-L2). У 58 % випадків вдається досягти зменшення пухлини більш ніж на третину, а в решті – на рік зупинити ріст меланоми. Результати дослідження були репрезентованими на щорічному з'їзді Американського товариства клінічної онкології в 2015 році.

Іпілііумаб є антитілом людини, що зв'язує антиген CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) – молекулу цитотоксичних Т-лімфоцитів, яка відіграє важливу роль у регуляції природних імунних відповідей. У разі використання як монотерапії цей препарат діє гірше, ніж інгібітори PD-1. Крім того, іпілііумаб здатний спричиняти більш серйозні побічні ефекти, тому його можна комбінувати з одним з інгібіторів PD-1, що покращає результати лікування, але збільшує ризик побічних ефектів. До найбільш поширених належать втома, діарея, висипання на шкірі й свербіж. Як і інгібітори PD-1, цей препарат може спонукати імунну систему до атаки на інші частини власного тіла, що може призвести до автоімунних уражень кишечника, печінки, залоз внутрішньої секреції, нервів, шкіри, очей або інших органів. Для деяких пацієнтів такі побічні ефекти можуть бути фатальними.

У 2018 році вчені Лідського університету та Інституту дослідження раку в Лондоні виявили механізм, що дозволяє використовувати *препарат, створений на основі вірусів*, у лікуванні меланоми. Препарати на основі живих вірусів Т-векс вводять безпосередньо в тканину, уражену неоперабельною меланою. Вони викликають місцеву імунну відповідь, що підвищує ефективність боротьби з пухлинними клітинами.

Іміквімод (Ціклара) – це препарат, що наносять на шкіру у вигляді крему. Він стимулює місцевий імунну відповідь проти ракових клітин шкіри. Його використовують на дуже ранніх (стадії 0) меланом. Крем зазвичай наносять 2–5 разів на тиждень упродовж приблизно трьох місяців. У деяких пацієнтів виникають серйозні шкірні реакції на цей препарат. Іміквімод не використовують для лікування більш занедбаних стадій меланом.

Таргетна терапія. Відомо, що гени BRAF та MEK відіграють значну роль у діленні клітин, а їх мутації поширені при декількох видах раку. Приблизно половина всіх меланом має специфічну мутацію BRAF, відому як V600E. Вона сприяє продукуванню аномальної версії кінази BRAF, що стимулює ріст пухлинних клітин. Деякі меланоми є наслідком ще однієї мутації, відомої як V600K. Інгібітори BRAF і MEK блокують активність мутацій V600E та V600K відповідно. Комбінація інгібіторів BRAF і MEK рекомендована як стандартне лікування пацієнтів із метастатичною меланою, у яких установлена наявність мутації.

До інгібіторів BRAF належать вемурафеніб (Zelboraf), дабрафеніб (Tafinlar) та енкорафеніб (Braftovi), що безпосередньо атакують білок BRAF. Ці препарати можуть сповільнити ріст пухлини, якщо вона поширилася на інші органи або не може бути повністю видаленою хірургічним методом.

Крім того, дабрафеніб разом з інгібітором MEK траметинібом призначають після операції пацієнтам із меланомою III стадії. Вважають, що він допомагає знизити ризик рецидиву пухлини. Ці препарати приймають у вигляді таблеток або капсул один або два рази на день. Найбільш поширеними побічними ефектами є висип, свербіж, чутливість шкіри до сонця, головний біль, лихоманка, біль у суглобах, втома, випадання волосся й нудота. Менш поширеними, але серйозними побічними ефектами є проблеми із серцевим ритмом, печінкою, ниркова недостатність, алергічні реакції, серйозні проблеми зі шкірою або очима, кровотеча та підвищений рівень цукру в крові. У деяких пацієнтів, яких лікують цими препаратами, розвивається новий плоскоклітинний рак шкіри.

Ген MEK функціонує разом із геном BRAF, тому препарати, які блокують білки MEK, можуть також допомогти в лікуванні меланом зі змінами цього гена. До препаратів-інгібіторів MEK належать траметиніб (Mekinist), кобіметиніб (Cotellic) і бініметиніб (Mektovi).

Додавання препаратів імунотерапії, що інгібують імунну контрольну точку (пембролізумабу й атезолізумабу), до інгібіторів BRAF та MEK у пацієнтів із метастатичною меланомою ще більше затримує прогресування раку порівняно з лікуванням лише інгібіторами BRAF і MEK.

Невелика частина пацієнтів має зміни в C-KIT генах, що допомагають злякисним клітинам рости. Ці зміни частіше трапляються в меланомах, які починаються в певних частинах тіла: на долонях рук, підошвах ніг або під нігтями (акральні меланоми); порожнині рота або інших слизових; у місцях, які зазнають хронічного впливу сонця. Певні таргетні препарати, такі як іматиніб (Gleevec) і нілотиніб (Tasigna), можуть впливати на клітини зі змінами в C-KIT.

Регіонарну й системну хіміотерапію застосовують у разі генералізації процесу. У схемах хіміотерапії використовують дакарбазин, кармустин, ломустин, темозоломід, цисплатин, паклітаксел, наб-паклітаксел, циклофосфан та інші. Хіміотерапію можуть призначати для лікування прогресуючої меланоми після того, як були випробувані інші варіанти. Як стартове лікування її застосовують не часто, тому що нові методи імунотерапії й таргетні препарати зазвичай більш ефективні.

Променева терапія майже неефективна для лікування меланом, тому здебільшого не потрібна, хоча може бути корисною в певних ситуаціях:

1) меланома на дуже ранній стадії, якщо з якої-небудь причини хірургічне втручання неможливе;

2) іноді ділянку видалених регіонарних лімфатичних вузлів опромінюють після операції, особливо якщо певні з них містили ракові клітини. Це спроба знизити ймовірність рецидиву пухлини;

3) для лікування меланоми, що рецидивувала після операції;

4) для полегшення симптомів, спричинених поширенням меланоми, особливо в мозок або кістки. Лікування для полегшення симптомів називається паліативною терапією. Очікують, що паліативна променева терапія невилікує рак, але на деякий час сповільнить ріст пухлини й дозволить контролювати больовий синдром.

Стереотаксична радіохірургія (SRS) – це вид променевої терапії, що можна застосувати в разі поширення пухлини в головний мозок. Незважаючи на назву, фактичної хірургії за таких умов немає. Високі дози опромінення спрямовані саме на пухлину. Лікування триває впродовж одного або кількох сеансів. Є два основних способи провести SRS:

1) за допомогою гамма-ножа, здатного фокусувати близько 200 тонких пучків випромінювання на ділянку пухлини з різних точок. Процедура триває від декількох хвилин до декількох годин. Голову утримують в одному положенні жорсткою рамою;

2) за допомогою скеровуваного комп'ютером лінійного прискорювача, що переміщають навколо голови, щоб доставляти випромінювання до пухлини під різними кутами впродовж декількох хвилин. Голову утримують на місці за допомогою рамки для голови або пластикової маски для обличчя.

Ці процедури можна повторювати за необхідності.

Стереотаксична променева терапія тіла (SBRT) подібна до стереотаксичної радіохірургії (з використанням лінійного прискорювача), але її можуть застосовувати для лікування метастазів в інших частинах тіла.

Профілактика. Прості й дієві правила захисту від меланоми та немеланомних раків шкіри, що дозволяють знизити ризики їх виникнення на 90 %:

1 Уникати перебування на сонці в години найбільшої активності. Зменшити до мінімуму перебування під відкритим сонцем із 11 до 16 годин. Перебувати в тіні або захищати шкірні покриви одягом.

2 Сонцезахисний крем варто наносити на шкіру за 20 хвилин до виходу на сонце, в подальшому кожні 2 години під час перебування на сонці й після кожного купання.

3 Від сонячного випромінювання потрібно ховатися під парасольками, одягаючи широкополі головні убори, сонцезахисні окуляри.

4 Дітям до трьох років не рекомендовано перебувати під прямими сонячними променями.

5 Засмагаючи, не заклеюйте родимок пластирем.

6 Не рекомендовано відвідувати солярії (дерматологічна спільнота України законодавчо заборонити відвідування соляріїв особам до 18 років).

7 Регулярний самостійний огляд дасть можливість виявити підозрілі новоутворення.

8 У разі появи новоутворень на шкірі необхідно негайно звернутися до лікаря!

12 Рак молочної залози

Перш ніж говорити про рак молочної залози, потрібно згадати передпухлинні захворювання, що в 30–50 % випадків передують розвитку злякисного процесу. Отже, до передпухлинних станів належать фіброзно-кістозна мастопатія, доброякісні пухлини молочних залоз і гінекомастія.

Фіброзно-кістозна мастопатія. У молочних залозах жінок постійно чергуються процеси проліферації та інволюції, що пов'язано з фазами менструального циклу й зміною рівня статевих гормонів. Під час дослідження гормонального статусу жінок, що страждають на фіброзно-кістозну мастопатію виявляють: 1) абсолютну або відносну гестагенну недостатність; 2) абсолютну або відносну гіперестрогенемію; 3) зміну рівня гонадотропінів, порушення співвідношення фолікулостимулювального й лютеїнізувального гормону гіпофіза.

Фіброзно-кістозна мастопатія – це дисгормональне захворювання, для якого характерне порушення співвідношення епітеліального та сполучнотканинного компоненту, що супроводжується широким спектром проліферативних і регресивних змін у тканині молочної залози. Діяльність залоз внутрішньої секреції регулюють диенцефалогіпофізарна система та кора головного мозку. Упродовж життя жінки трапляються багато факторів, які можуть порушити цю нестійку систему й призвести до дисгормональних розладів: аборти, запальні захворювання статевих органів, функціональні та органічні захворювання нервової системи, приймання оральних контрацептивів, порушення функції щитоподібної залози, захворювання печінки. Ці фактори сприяють розвитку фолікулярних кіст, персистувальних фолікулів у яєчниках, ановуляторних циклів, порушення гормональної рівноваги аж до гіперестрогенемії.

Виділяють дві клінічні форми мастопатії: дифузну та вузлову. *Дифузна мастопатія* проявляється больовими відчуттями в молочних залозах (мастодинія), що посилюються в другій фазі менструального циклу, а також

серозними виділеннями із соска (трапляються не обов'язково). Під час пальпації відчувається груба дольчастість з однієї чи з обох сторін. Частіше діагностують у молодих жінок.

Вузлова мастопатія є наступною стадією після дифузної. Для неї характерна поява ущільнень в одній чи обох молочних залозах. Ці ущільнення можуть бути як одиночними, так і множинними. Симптоми дифузної мастопатії, такі як дольчастість, виділення із соска, також зберігаються.

Морфологічно розрізняють проліферативну й непроліферативну мастопатію. Факультативним передраком є проліферативна форма мастопатії з гіперпластичним розростанням епітелію та дисплазією.

Лікування мастопатії потрібно починати з впливу на чинник, що її спричинив. Часто це дисгормональне захворювання розвивається на фоні хронічних запальних процесів у статевих органах, захворювань щитоподібної залози, печінки, нервової системи. Позитивним фактором для лікування дифузної мастопатії є нормалізація статевого життя, вагітність і пологи, грудне вигодовування, раціональне приймання оральних контрацептивів, боротьба з надлишковою вагою, щоденне вживання більшої кількості овочів, фруктів, морепродуктів і менше тваринних жирів.

До **доброякісних пухлин молочної залози** належать аденома молочної залози, аденома соска, внутрішньопротокова папілома, фіброаденома, філоїдна фіброаденома.

Аденома молочної залози – це доброякісна пухлина молочної залози з капсулою. Виникає як наслідок проліферації залозистого компоненту. Вона має гладку поверхню, рухлива, не пов'язана зі шкірою й навколишніми тканинами.

Аденома соска – рідкісна пухлина. Під час пальпації в товщі соска, що може виразкуватися та вкриватися кіркою, знаходять еластичний вузол. Спостерігаються серозно-кров'яні виділення.

Внутрішньопротокова папілома – це доброякісна пухлина, основним симптомом якої є серозно-геморагічні й геморагічні виділення із соска. Вони з'являються спонтанно або в результаті стискання ареоли та соска.

Фіброаденома – це пухлина змішаної природи, що складається зі сполучнотканинного й епітеліального компонентів. Вона має чіткі контури, щільну консистенцію, гладку поверхню, легко переміщується під шкірою.

Філоїдна фіброаденома має всі ознаки звичайної фіброаденоми, але досягає великих розмірів. Водночас її поверхня стає нерівною, а ріст пухлини дуже швидкий. Має найбільшу схильність до малігнізації порівняно з іншими доброякісними пухлинами молочної залози.

Гінекомастія – це гормональна дисплазія грудних залоз у чоловіків, що виникає внаслідок гіперплазії залозистих проток і сполучної тканини. Розрізняють хибну (внаслідок надмірного розвитку підшкірної жирової клітковини в чоловіків з ожирінням) та істинну гінекомастію.

Згідно з класифікацією Н. Kremer (1979 р.) виділяють 5 форм гінекомастії: фізіологічну (ювенільну, пубертатну, старечу); ендокринопатичну (у пацієнтів із гіпогонадізмом, гіпертиреозом, пухлинами яєчка, надниркової залози); неендокринопатичну (в пацієнтів із цирозом печінки, лейкозами, нирковою недостатністю, раком легенів, пошкодженням спінальних нервів); медикаментозну (внаслідок приймання естрогену, тестостерону, гонадотропіну, антиандрогенів); ідіопатичну (неясного генезу). Клінічно виділяють дифузну та вузлову форми. Вузлові форми гінекомастії, як і доброякісні пухлини молочної залози, потрібно лікувати хірургічно.

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 38,0 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 14,8 на 100 тис. населення. Зокрема захворюваність у Сумській області становить 44,9 на 100 тис. населення, а смертність – 18,8 на 100 тис. населення. Ця нозологія найбільш поширена в Сумській, Миколаївській областях і місті Києві, найменш – у Закарпатській, Івано-Франківській та Рівненській областях.

Фактори ризику розвитку раку молочної залози:

- 1) жіноча стать;
- 2) вік понад 50 років;
- 3) раннє менархе й пізня менопауза в анамнезі. Жінки, у яких було більше менструальних циклів упродовж життя, мають неістотно вищий ризик раку молочної залози. Збільшення ризику може бути пов'язаним із тривалим впливом гормонів естрогену й прогестерону;
- 4) відсутність вагітності та пологів упродовж життя;
- 5) пізня перша вагітність (після 30 років). Жінки, у яких не було дітей або в яких перша дитина з'явилася після 30 років, загалом мають неістотно вищий ризик розвитку раку молочної залози. Багато вагітностей і вагітність у ранньому віці знижують ризик раку молочної залози. Проте вплив вагітності на ризик раку молочної залози є складним. Наприклад, ризик виникнення раку молочної залози вищим упродовж першого десятиліття після народження дитини, особливо це стосується естроген-негативних пухлин (зокрема, менш поширеного потрійного негативного раку молочної залози). Ризик стає нижчим із часом;
- 6) аборти в анамнезі;

7) тривалий (упродовж кількох років) приймання оральних контрацептивів особами, старшими за 40 років. Згідно з результатами більшості досліджень жінки, які використовують оральні контрацептиви, мають трохи вищий ризик раку молочної залози, ніж жінки, які ніколи їх не використовували. Після припинення приймання таблеток цей ризик повертається до вихідного рівня впродовж приблизно 10 років;

8) відмова від грудного вигодовування дитини. Більшість досліджень засвідчують, що грудне вигодовування може трохи знизити ризик раку молочної залози, особливо якщо триває впродовж року або довше. Пояснення цього полягає в тому, що грудне вигодовування зменшує загальну кількість менструальних циклів упродовж життя жінки;

9) травми молочної залози;

10) тривалий стрес, функціональні та органічні психічні порушення;

11) тривале сексуальне утримання або повна відмова від статевого життя;

12) вживання алкоголю;

13) ожиріння. Після менопаузи яєчники перестають виробляти естроген, тому велика частина жіночого естрогену надходить із жирової тканини. Наявність великої кількості жирової тканини після менопаузи може підвищити рівень естрогену й збільшити ймовірність виникнення раку молочної залози. Крім того, жінки з надлишковою вагою зазвичай мають більш високий рівень інсуліну в крові, додатково здатний провокувати розвиток раку молочної залози. Проте зв'язок між вагою та ризиком раку молочної залози є досить складним. Вага по-різному впливає на різні види пухлин. Наприклад, надмірна вага після менопаузи більш тісно пов'язана з підвищеним ризиком гормонально-позитивного раку молочної залози, в той час як певні дослідження показують, що надмірна вага до менопаузи може збільшити ризик виникнення менш поширеного потрійного негативного раку молочної залози;

14) гормональна терапія після менопаузи. Гормональну терапію естрогеном (часто в поєднанні з прогестероном) упродовж багатьох років застосовували для полегшення симптомів менопаузи й запобігання остеопорозу. Комбінована гормональна терапія після менопаузи підвищує ризик розвитку раку молочної залози;

15) сімейна та особиста історія раку молочної залози. Загалом близько 15 % жінок мають членів сім'ї з цим захворюванням;

16) раса й етнічна належність. У світлошкірих жінок ризик розвитку раку молочної залози дещо вищий, ніж у афро-американок, хоча останніми роками розрив між ними скорочується. У жінок віком до 45 років рак молочної

залози частіше спостерігається в афроамериканок. Вони також частіше помирають від раку молочної залози в будь-якому віці. Азіатки, латиноамериканки й індіанки мають менший ризик розвитку та смерті від раку молочної залози;

17) високий зріст. Багато досліджень показали, що високі жінки мають більший ризик розвитку раку молочної залози, ніж жінки низького зросту. Причини цього не встановлені, але це може бути пов'язано з факторами, що впливають зріст, такими як харчування в ранньому віці, гормональними або генетичними факторами;

18) щільна тканина молочної залози. Груди складаються з жирової, волокнистої та залозистої тканин. Молочна залоза на мамограмі здається більш щільною, якщо в ній більше залозистої й фіброзної тканин і менше жирової. У жінок зі щільною залозою на мамограмі ризик розвитку раку молочної залози приблизно в півтора – два рази вищий, ніж у осіб із середньою щільністю грудей;

19) опромінення грудної клітки. Жінки молодого віку, яких лікували методом променевої терапії на ділянку грудної клітки від іншого раку (наприклад, лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми), мають значно вищий ризик розвитку раку молочної залози. Цей ризик залежить від віку. Найвищий ризик мають жінки підліткового або молодого віку, коли залози все ще розвиваються. Променева терапія не збільшує ризику раку молочної залози в жінок після 40–45 років;

20) грудні імплантати не пов'язані з підвищеним ризиком раку молочної залози. Проте вони здатні провокувати розвиток рідкісного типу неходжкінської лімфоми – анапластичної великоклітинної лімфоми, спричиненої імплантатом молочної залози (BIA-ALCL), що може утворюватися в рубцевій тканині навколо імплантата. Ця лімфома найчастіше трапляється в разі імплантатів із текстурованою (шорсткою) поверхнею. Проявляється припухлістю, накопиченням рідини, болем біля імплантата або змінами розміру та форми грудей.

Особливим фактором ризику розвитку раку молочної залози, на який жінка ніяк не може вплинути, є наявність генетичних мутацій. Приблизно 5–10 % випадків раку молочної залози вважають спадковими.

Найчастішою причиною спадкового раку молочної залози є наявність мутації в генах *BRCA1* або *BRCA2*. У нормальних клітинах ці гени допомагають створювати білки, що відновлюють пошкоджену ДНК. Мутовані версії цих генів можуть призвести до аномального росту клітин і раку. У середньому жінка з мутацією гена *BRCA1* або *BRCA2* має до 7 з 10 шансів захворіти на рак молочної залози до 80 років. Цей ризик також залежить від

того, скільки інших членів сім'ї мали рак молочної залози. Пухлини уражають переважно молодих жінок. Нерідко злоякісний процес розвивається в обох залозах.

Жінки з однією з цих генних мутацій також мають більш високий ризик розвитку раку яєчників і певних інших видів раку. Чоловіки, які успадковують хоча б одну з цих генних змін, можуть упродовж життя захворіти на рак грудної залози й простати.

Інші генні мутації також можуть призводити до спадкового раку молочної залози. Вони трапляються істотно рідше, більшість із них не підвищують ризику раку молочної залози так значно, як гени BRCA.

Ген *ATM* бере участь у відновленні пошкодженої ДНК або допомагає знищити клітину, якщо зміни незворотні. Успадкування двох патологічних копій цього гена спричиняє хворобу атаксія-телеангіектазія. Успадкування однієї ненормальної копії цього гена пов'язане з високим рівнем раку молочної залози в деяких сім'ях.

Ген *TP53* допомагає зупинити ріст клітин із пошкодженою ДНК. Його успадковані мутації спричиняють синдром Лі – Фраумені. Пацієнти з цим синдромом мають підвищений ризик розвитку раку молочної залози, а також певних інших видів раку, таких як лейкоз, пухлини головного мозку й саркома. Ця мутація є рідкісною причиною раку молочної залози.

До появи раку молочної залози можуть призводити мутації в генах *CHEK2*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *PALB2*, але вони становлять лише невелику кількість випадків.

Клінічні симптоми. Розрізняють такі клінічні форми раку молочної залози: вузлову, дифузну (набряково-інфільтративну) та рак Педжета (рис. 12.1).

Ознаки раку молочної залози

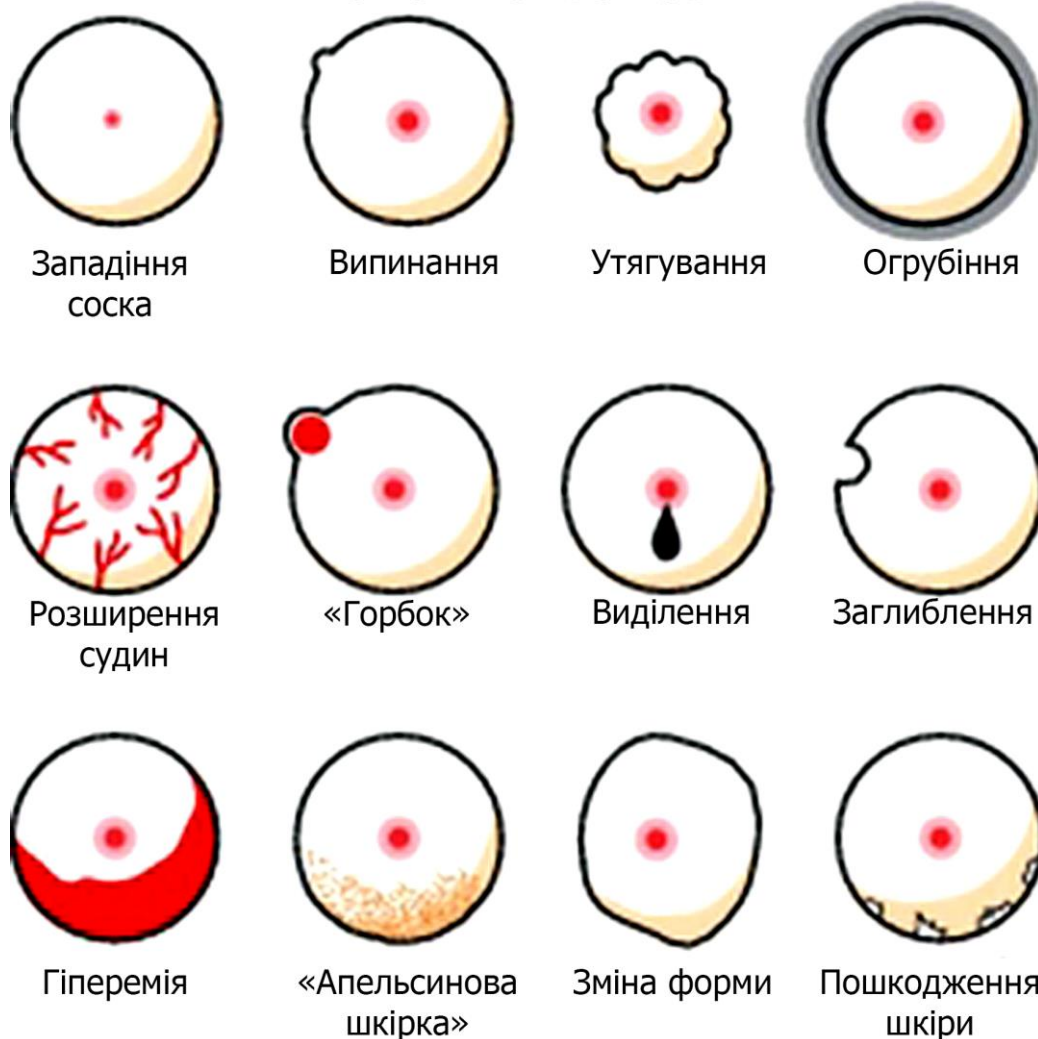


Рисунок 12.1 – Клінічні симптоми раку молочної залози

Вузловий рак трапляється найчастіше (75–80 % випадків). Основним симптомом є наявність вузлового новоутворення в тканині молочної залози. Найчастіше вузол локалізується у верхньозовнішньому квадранті (50 %). До інших ознак вузлового раку належать:

- 1) щільна консистенція вузла;
- 2) обмежена рухомість вузла;
- 3) безболісність;
- 4) наявність шкірних симптомів, таких як втягнення шкіри над пухлиною, що можна виявити в результаті зміщення шкіри;
- 5) можлива наявність одиночного вузла під пахвою на боці ураження;
- 6) на більш пізніх стадіях можлива деформація шкіри молочної залози над пухлиною, особливо в положенні з піднятими руками;

- 7) симптом «лимонної шкірки», пов'язаний із локальним лімфостазом;
- 8) проростання пухлиною шкіри та її виразкування;
- 9) потовщення ареоли й соска (симптом Краузе);
- 10) утягнення та фіксація соска;
- 11) зміна форми й розмірів молочної залози: збільшення або зменшення, підтягнення догори, фіксація до грудної стінки;
- 12) наявність відокремлених або спаяних між собою пахвових і/або надключичних лімфатичних вузлів на боці ураження або з протилежного боку;
- 13) наявність клінічних симптомів віддалених метастазів.

До **дифузних форм раку молочної** залози належать бешихоподібна, маститоподібна, набряково-інфільтративна та панцирна. Свою назву вони одержали через візуальну подібність до захворювань не пухлинного походження. Ці форми вирізняються злоякісним перебігом, на них страждають переважно молоді жінки. Основні симптоми дифузного раку:

- 1) дифузне ущільнення всієї молочної залози;
- 2) дещо збільшений розмір залози;
- 3) почервоніння шкіри;
- 4) виражений симптом «лимонної кірки»;
- 5) потовщення соска й ареоли;
- 6) утягнення та фіксація соска;
- 7) метастази в регіонарних лімфатичних вузлах;
- 8) клінічні симптоми віддалених метастазів.

Рак Педжета трапляється лише в 5 % випадків. Основними симптомами є наявність сухих або вологих кірочок, почервоніння й потовщення соска. Поступово сосок стає більш плоским, виразкується, процес поширюється на ареолу та шкіру молочної залози. Одночасно рак поширюється великими протоками вглиб залози та регіонарні лімфатичні вузли.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

Регіонарні лімфатичні вузли

1 Пахвові (на боці ураження): інтерпекторальні (лімфатичні вузли Роттера) і лімфатичні вузли, розміщені вздовж аксиллярної вени та її гілок, поділяють на такі рівні:

- 1) рівень I (нижні пахвові): лімфатичні вузли, розміщені латерально щодо бічної межі малого грудного м'яза;

2) рівень II (середні пахвові): лімфатичні вузли, розміщені між медіальним і латеральним краєм малого грудного м'яза, та інтерпекторальні (лімфатичні вузли Роттера);

3) рівень III (апикальні пахвові): лімфатичні вузли, розміщені медіально щодо медіального краю малого грудного м'яза, зокрема підключичні.

Примітка 1. Интрамамарні лімфатичні вузли кодують як аксилярні (пахвові).

Примітка 2. Підключичні на боці ураження.

Примітка 3. Внутрішні лімфатичні вузли молочної залози (на боці ураження) розміщені в ендоторакальній фасції й міжреберних просторах уздовж краю груднини.

Примітка 4. Надключичні на боці ураження

Будь-які інші лімфатичні вузли, уражені метастазами, зокрема шийні або контрлатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози, позначають як віддалені метастази M1.

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

T0 – первинну пухлину неможливо визначити;

Tis – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);

Tis (DCIS) – інтрадуктальна карцинома in situ;

Tis (LCIS) – лобулярна карцинома in situ;

Tis (Paget) – хвороба Педжета соска без наявності пухлинного вузла.

Примітка. Хворобу Педжета, при якій пальпується пухлинний вузол, класифікують за його розмірами

T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі;

T1mic (мікроінвазія) – до 0,1 см у найбільшому вимірі.

Примітка. Мікроінвазія – поширення пухлинних клітин через базальну мембрану в прилеглі тканини фокусом, що не перевищує 0,1 см у найбільшому вимірі.

За наявності множинних фокусів мікроінвазії класифікують за найбільшим виміром.

Не можна використовувати суму фокусів. Наявність множинних фокусів повинна бути зазначеною, так само, як це роблять при множинних інвазивних карциномах

T1a – пухлина 0,1–0,5 см у найбільшому вимірі;

T1b – пухлина 0,5–1 см у найбільшому вимірі;

T1c – пухлина 1–2 см у найбільшому вимірі;

T2 – пухлина до 5 см у найбільшому вимірі;

T3 – пухлина, більша за 5 см у найбільшому вимірі;

T4 – пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням на грудну стінку та/або шкіру (виразка або вузли).

Примітка. Грудна стінка охоплює ребра, міжреберні м'язи, передній зубчастий м'яз, але не грудні м'язи

T4a – поширення на грудну стінку, крім грудних м'язів;

T4b – набряк (зокрема «лимонна кірочка») або виразкування шкіри молочної залози чи сателіти на шкірі ураженої залози;

T4c – ознаки, зазначені в 4a і 4b;

T4d – запальна форма раку.

Примітка. Запальна форма раку молочної залози характеризується дифузним потовщенням шкіри зі щільними краями, зазвичай без пухлинної маси, що пальпується. Якщо біопсія шкіри негативна й немає локалізованої пухлинної маси, для патологічної класифікації використовують категорію pTX, а для клінічної – T4d. Під час оцінювання категорії pT визначають інвазивний компонент. Утягнення шкіри, ретракція соска або інші шкірні зміни, за винятком тих, що належать до T4b і T4d, можуть ідентифікувати як T1, T2 і T3, незважаючи на класифікацію

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – метастази в рухомих пахвових лімфатичних вузлах I, II рівнів на боці ураження;

N2 – метастази в пахвових лімфатичних вузлах I, II рівнів на боці ураження, фіксованих один з одним або клінічно* визначають метастази у внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози на боці ураження, якщо немає клінічно визначених метастазів у пахвових лімфатичних вузлах;

N2a – метастази в пахвових лімфатичних вузлах, фіксованих один з одним або з іншими структурами;

N2b – метастази, що визначаються лише клінічно*, у внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах;

N3 – метастази в підключичних лімфатичних вузлах (III рівень пахвових) на боці ураження з/або без метастазів у пахвових лімфатичних вузлах I, II рівнів або клінічно визначаються метастази у внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози на боці ураження за наявності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах I, II рівнів; або метастази в надключичних лімфатичних вузлах на боці ураження з/або без метастазів у пахвових або внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози;

N3a – метастази в підключичних лімфатичних вузлах;

N3b – метастази у внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози й пахвових лімфатичних вузлах;

N3c – метастази в надключичних лімфатичних вузлах.

Примітка. Термін «клінічно визначаються» означає виявлення метастазів у лімфатичних вузлах у результаті фізикального огляду або методами візуалізації (зокрема, лімфосцинтиграфією)

М – віддалені метастази:

МХ – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

М0 – немає ознак віддалених метастазів;

М1 – є віддалені метастази.

Таблиця 12.1 – Стадії раку молочної залози

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I A	T1*	N0	M0
Стадія I B	T0, T1	N1mi	M0
Стадія II A	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадія II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія III A	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадія III B	T4	N0, N1, N2	M0
Стадія III C	Будь-яка T	N3	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

**T1 охоплює T1mic*

Діагностика. У близько 90 % випадків жінка може виявити в себе пухлину самостійно. Самообстеження потрібно проводити щомісяця, краще з 7-го до 10-й дня менструального циклу, тому що саме в цей час молочна залоза неболюча, немає грубої часточковості на відміну від періоду перед настанням менструації. Обстеження необхідно проводити в положенні стоячи перед дзеркалом, ставлячи руки на пояс, а потім за голову. Ще одна позиція – лежачи. Почергово пальпують обидві молочні залози.

Фізикальний огляд у лікаря також передбачає пальпацію в положенні пацієнтки стоячи та лежачи. Пальпацію починають зі здорової молочної залози, потім переходять до тієї, на яку є скарги в жінки. Обстеження починають із верхньозовнішнього квадранта з почерговим переходом за годинниковою стрілкою на верхньовнутрішній, нижньовнутрішній, нижньозовнішній і ділянку ареоли й соска. Обов'язково перевіряють наявність виділень із соска.

Ультразвукове дослідження молочних залоз можна призначати жінкам будь-яких вікових груп і з будь-яким розміром залози. Але як скринінг більш доцільне застосування УЗД молодим жінкам, особливо до 30 років, які не

народжували та не вигодовували грудьми, мають невеликий розмір молочної залози. Ультразвукове дослідження є ефективним методом дослідження кіст молочної залози й стану регіонарних лімфатичних вузлів, хоча для цього також можуть бути ефективними інші методи (кольорова лімфографія, радіоізотопна лімфосцинтиграфія, черезгруднинна флебографія, КТ, МРТ).

Під час проведення УЗД дуже важливою є можливість проведення прицільної біопсії. Найбільш доцільним є виконання трепан-біопсії для забору матеріалу для гістологічного дослідження. Під час цієї процедури встановлюють спеціальну мітку, що в подальшому буде помітною під час виконання мамографії та УЗД.

Для експрес-діагностики проводять цитологічне дослідження методом аспіраційної тонкоіголкової біопсії. За певних умов, наприклад якщо результати біопсії чи пункції не зовсім зрозумілі, може знадобитися хірургічна (відкрита) біопсія. Під час цієї процедури видаляють усю пухлину або її частину, щоб перевірити на наявність ракових клітин.

Тестування пухлинної тканини дуже важливе не лише для підтвердження діагнозу, а й для виконання імуногістохімічного дослідження, що, у свою чергу, обумовлює лікувальну тактику в кожному конкретному випадку. Під час імуногістохімічного дослідження визначають рівень експресії рецепторів естрогену, прогестерону та HER2/neu-рецепторів на поверхні пухлинних клітин. Від цього залежить застосовуваний вид терапії: гормональна, таргетна чи традиційна хіміотерапія.

За останні роки науковцями було детально досліджено молекулярно-генетичні особливості раку молочної залози. Знання цих особливостей дало можливість створити новітню молекулярну класифікацію пухлин молочної залози й виділити варіанти пухлин, що відрізняються за прогнозом перебігу захворювання та відповіддю на лікарську терапію.

Молекулярна класифікація базується на визначенні наявності або відсутності на поверхні й усередині пухлинних клітин рецепторів до гормонів естрогенів (ER, від англ. Estrogen Receptor) і прогестерону (PR, від англ. Progesterone Receptor), епідермального фактора росту HER2/new (укр. хертунеу) та певних інших молекулярних і генетичних маркерів. Відповідно до молекулярної класифікації виділяють такі основні підтипи раку молочної залози:

- 1) люмінальний А;
- 2) люмінальний Б;
- 3) HER2-позитивний підтип раку молочної залози;
- 4) потрійно-негативний, або базальний:
 - claudin-low;

– пухлини, подібні до нормальних тканин молочної залози.

Проте в клінічній практиці є випадки, коли пухлину неможливо класифікувати як жодний із вищезазначених молекулярних підтипів раку молочної залози (рис. 12.2).

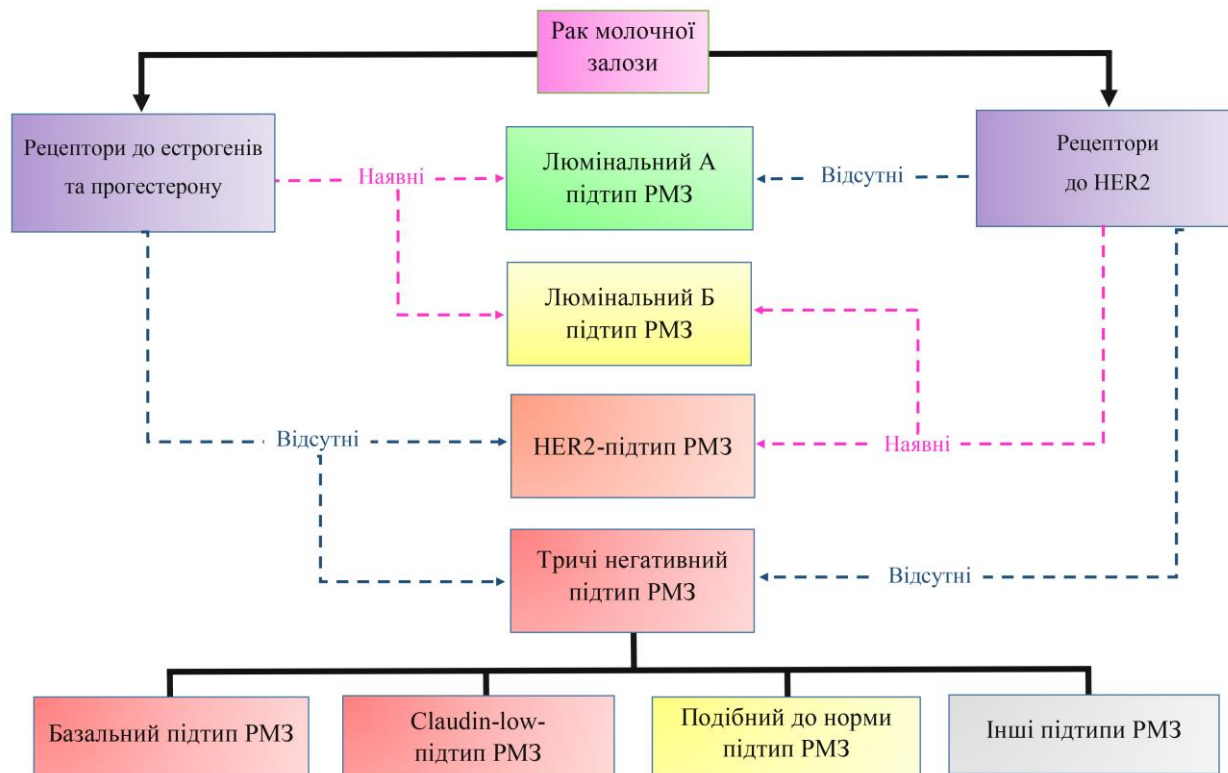


Рисунок 12.2 – Принципи молекулярної класифікації раку молочної залози

Також від молекулярного підтипу раку молочної залози залежить прогноз захворювання. Для люмінального типу А він сприятливий, для типу Б – менш сприятливий, для HER2-позитивного й потрійно-негативного – поганий.

Високоінформативним дослідженням є біопсія сторожового лімфатичного вузла (SLNB). Процедура полягає у виявленні та видаленні першого лімфатичного вузла, до якого здатна поширитися пухлина. Для цього хірург вводить радіоактивну речовину та/або синій барвник у пухлину, ділянку навколо неї або соска. Лімфатичні судини переносять цю речовину тим шляхом, яким, найімовірніше, поширюється рак. Перший лімфатичний вузол, до якого прямує барвник або радіоактивна речовина, – це сторожовий вузол.

Мамографія – рентгенографічне дослідження молочних залоз за допомогою мамографа, що дозволяє виявляти пухлинні процеси до появи клінічних симптомів, тобто тоді, коли пухлину не вдається визначити в

результаті пальпації. Також на мамограмі можна помітити невеликі відкладення кальцію в молочній залозі, що може бути ранньою ознакою раку. Саме тому мамографія є ефективним методом для виявлення захворювання на ранній стадії. Проведення регулярних обстежень зменшує смертність від онкологічних захворювань молочної залози на 30 %.

Мамографія – основний об'єктивний метод діагностики захворювань молочних залоз, застосовуваний для масових профілактичних оглядів (скринінгу). Скринінг – періодичне мамографічне обстеження здорових жінок, старших за 40 років, для раннього виявлення захворювання на рак молочних залоз. Мамографію рекомендовано проходити всім жінкам починаючи із 40-річного віку 1 раз на 1–2 роки, навіть якщо немає ніяких скарг щодо стану молочних залоз. Жінкам після 45–50 років необхідно проходити мамографію щорічно. Під час проведення зазначеного обстеження пацієнтка не піддається ніякому ризику, тому що рентгенівська доза опромінення в сучасних мамографах низька. Протипоказаннями до проведення цієї процедури є вагітність і лактація.

Мамограму (знімок) роблять для кожної молочної залози у двох проєкціях (прямій і косій). У результаті отримують 4 знімки. Дослідження рекомендовано проходити з 5-го до 12-го дня менструального циклу. У цей період молочні залози не напружені, більш м'які, тому дослідження не лише менш болісне, але й більш інформативне для лікаря. Після проведення мамографії отримані знімки описує кваліфікований лікар-рентгенолог.

Раніше мамограми друкували на великих аркушах рентгенівської плівки. Сьогодні найбільш поширеною є цифрова мамографія. Цифрові зображення записують і зберігають як файли на комп'ютері.

Найбільш сучасним рентгенологічним дослідженням молочних залоз є тривимірна 3D-мамографія. Для виконання цього нового типу мамографії, також відомого як томосинтез молочної залози, або цифровий томосинтез молочної залози (DBT), кожен молочну залозу стискають один раз, а прилад випускає багато рентгенівських променів низьких доз, коли рухається по дузі над грудьми. Метод дозволяє більш чітко бачити тканини молочної залози завдяки отриманню зображення в трьох вимірах. Водночас стандартну двовимірну 2D-мамограму можуть робити одночасно або відновлювати із зображень 3D-мамограми. На сьогодні проводять порівняльні дослідження ефективності 3D-мамограм і стандартних 2D-мамограм.

Магнітно-резонансну томографію молочних залоз іноді призначають жінкам, у яких уже був діагностований рак молочної залози. Дослідження проводять для перевірки іншої залози. Але не кожна жінка, у якої діагностовано рак молочної залози, потребує МРТ. Виконання цього виду

дослідження разом зі щорічною мамографією рекомендовано жінкам із високим ризиком розвитку раку молочної залози.

Специфічним онкологічним маркером, що підвищується навіть на ранніх стадіях раку молочної залози, є СА15.3. Рівень його концентрації в крові важливий не лише для встановлення діагнозу, а й для визначення ризику рецидиву в радикально пролікованих пацієнток. Тому концентрацію СА15.3 оцінюють у динаміці.

Серед загальноклінічних досліджень проводять клінічний і біохімічний аналізи крові, коагулограму. Важливими методами діагностики є рентгенівська КТ, ПЕТ-КТ, МРТ. Також призначають УЗД органів черевної порожнини, малого таза, ЕКГ, за показаннями – УЗД щитоподібної залози, сканування кісток скелета, гастроскопію.

Розроблені керівні принципи, за якими жінкам (і чоловікам) варто розглянути можливість генетичного консультування й тестування на мутації гена BRCA. Виділяють дві основні групи осіб, яким потрібне це дослідження:

1) жінки, у яких уже діагностовано рак молочної залози: більшість лікарів згодні з тим, що не всім жінкам необхідне генетичне консультування та тестування. Але ці дослідження будуть корисними, якщо в жінки рак молочної залози діагностований у більш молодому віці (особливо якщо це потрійний негативний варіант), пухлина виникла в другій залозі (але це не рецидив), вона належить до ашкеназі єврейського походження, наявний сімейний анамнез раку молочної залози, яєчників, підшлункової залози;

2) жінки, які мають більш високий ризик мутацій BRCA. До них належать особи з відомою сімейною історією мутації BRCA, жінки з діагнозом рак яєчників або рак підшлункової залози, чоловіки з діагнозом рак грудної залози, підшлункової залози або метастатичний рак передміхурової залози.

Лікування. Вибір методу лікування раку молочної залози залежить від ступеня поширеності пухлинного процесу, віку, наявності супутньої патології, гормонального статусу пухлини й рівня HER2/neu.

Лікування може бути місцевим, до якого належать хірургічне та променеве, і системним, – реалізовуваним методами хіміотерапії, гормонотерапії й таргетного лікування.

Хірургічне лікування

Найбільш радикальні методи хірургічного лікування застосовували в ХІХ столітті. Приблизно 100 років панувала «ера Холстеда». Суть операції полягала у виконанні радикальної мастектомії з видаленням великого та малого грудного м'язів, а також регіонарних лімфатичних вузлів. Хірурги змагалися між собою, намагаючись видалити найбільшу кількість тканин.

Помилково вважаючи, що пухлина має корінь і вростає в грудну стінку, хірурги видаляли залозу разом із частиною грудної стінки.

Наступною за радикалізмом після операції Холстеда є операція Пейті (1948 р.) Оперативне втручання полягає в радикальній мастектомії зі збереженням великого грудного м'яза. Єдиним блоком видаляють молочну залозу з клітковиною, а також підключичні, пахвові, підлопаткові лімфатичні вузли та малий грудний м'яз.

На сьогодні найбільш часто виконують операцію Мадена (1965 р.) Радикальна мастектомія полягає у видаленні єдиним блоком молочної залози з клітковиною, а також підключичних, пахвових, підлопаткових лімфатичних вузлів. Обидва грудних м'язи залишають. Це є дуже важливим моментом, тому що в разі видалення грудних м'язів страждає функція приведення руки (рис. 12.2).

Хірургічне лікування раку молочної залози



Рисунок 12.2 – Хірургічне лікування раку молочної залози

Іноді мастектомія має паліативний характер. У такому разі молочну залозу видаляють разом із фасцією великого грудного м'яза. Метою оперативного втручання є не одужання пацієнтки, а покращання якості життя (шкіра молочної залози може виразкуватися, у рані з'являються серозно-геморагічні виділення, приєднується інфекція) (рис. 12.3).

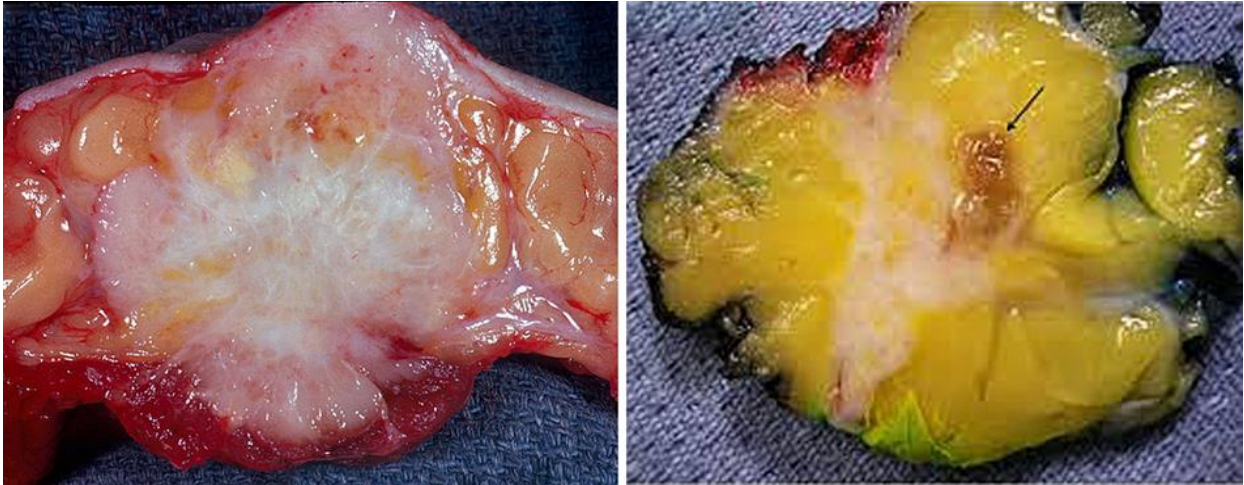


Рисунок 12.3 – Макропрепарат раку молочної залози

Радикальна резекція молочної залози полягає у видаленні сектора залози в єдиному блоці з пахвовими, підключичними та підлопатковими лімфатичними вузлами. Виконання цього втручання можливе, лише якщо розміри новоутворення невеликі (до 2 см), пухлина не агресивна за своїми біологічними властивостями, у жінки не обтяжений сімейний анамнез і вона відмовляється від більш радикальної операції.

Для жінок, які мають мутацію гена BRCA1 або BRCA2, можуть бути рекомендовані профілактичні мастектомія й оваріоектомія. Профілактична мастектомія – це операція з видалення однієї або обох молочних залоз для зменшення ймовірності виникнення раку. Хоча профілактична мастектомія може знизити цей ризик на 90 % і більше, вона не гарантує, що жінка не захворіє на рак молочної залози. Це пов'язано з тим, що неможливо видалити всіх клітин молочної залози навіть під час мастектомії. Клітини молочної залози, що залишилися, можуть перероджуватися в злоякісну пухлину.

Профілактична оваріоектомія значно знижує ризик раку яєчників. Певні дослідження доводять, що це мінімізує ймовірність появи раку молочної залози. Цю операцію часто виконують разом із профілактичною мастектомією.

Променева терапія. Променеву терапію як самостійний метод лікування призначають рідко. Переважно вона є частиною комбінованого лікування. Її виконують перед або після оперативного втручання. У разі органозбережних операцій вона обов'язкова. Променева терапія як самостійний метод, а також у поєднанні з медикаментозною терапією здатна перевести неоперабельну пухлину в операбельну. Опромінення проводять в ад'ювантному режимі, якщо розмір пухлини більший за 5 см, уражені декілька регіонарних лімфатичних вузлів або пухлина поширилася на шкіру чи м'язи, інші частини тіла, такі як кістки або мозок.

Гормональна терапія. Наявність рецепторів естрогену й прогестерону на пухлинній клітині є важливим показником гормональної чутливості пухлини, що впливає на лікувальну тактику. Клінічним показником імовірної гормональної чутливості пухлини є тривалість менопаузи: чим вона триваліша, тим більш імовірна гормональна чутливість пухлини.

Створення та виявлення протипухлинної активності тамоксифену стало одним із найважливіших відкриттів ХХ століття. Цей препарат є блокатором естрогенових рецепторів на поверхні пухлинної клітини. Найбільш поширені побічні ефекти цих препаратів – симптоми менопаузи. До них належать припливи й нічне пітіння. Тамоксифен також спричиняє сухість або виділення з піхви. Жінки в пременопаузі можуть помітити зміни в менструальному циклі. Менструація стає нерегулярною та може зовсім припинитися. Варто пам'ятати, що тамоксифен у разі тривалого приймання може призводити до розвитку ускладнень (тромбофлебіту глибоких вен, катаракти, раку ендометрія). Ралоксифен належить до цієї самої групи препаратів. Він не проходив перевірку в жінок у пременопаузі, тому його дозволено застосовувати лише після менопаузи.

Ефективним є препарат фулвестрант – конкурентний антагоніст рецепторів естрогенів. Він блокує трофічну дію естрогенів, не проявляючи власної естрогеноподібної активності. Механізм дії пов'язаний із пригніченням активності й деградацією естрогенових рецепторів. Крім того, цей препарат достовірно знижує експресію рецепторів прогестерону та не стимулює ендометрія в жінок у постменопаузі. Його призначають при місцево поширеному або дисемінованому раку молочної залози з позитивними рецепторами естрогенів жінкам у постменопаузі в разі прогресування після або на тлі терапії антиестрогенами.

Інгібування ароматази стало важливим відкриттям у лікуванні гормонально залежного раку молочної залози. Синтез естрогену – багатоетапний процес, під час якого андрогени надниркових залоз, зв'язуючись із ферментом ароматазою, перетворюються на естрогени. Нестероїдні інгібітори ароматази, такі як аримідекс і фемара, зв'язуються з нею й блокують активний центр ферменту. Цей зв'язок зворотній. Водночас аромазин є незворотним інгібітором ароматази, що повністю інактивує каталітичний цент ферменту. Аромазин можна використовувати в разі прогресування захворювання після приймання тамоксифену. Ці препарати не заважають яєчникам виробляти естроген. Вони здатні знижувати рівень естрогену в жінок, у яких яєчники вже не синтезують його. З огляду на це їх призначають лише жінкам після настання менопаузи. До побічних ефектів цієї

групи препаратів належать біль у м'язах і суглобах, остеопороз, підвищений рівень холестерину.

Використання антиестрогенів упродовж 2–3 років із подальшим переходом на інгібітори чи інактиватори ароматази (2–3 роки) дозволяє знизити ризик генералізації процесу та виникнення раку в іншій молочній залозі. Потрібно зазначити, що призначення інгібіторів ароматази доцільне жінкам, які мають підвищений ризик утворення тромбів і тому не повинні приймати тамоксифену або ралоксифену.

Хіміотерапія. Неoad'ювантна хіміотерапія необхідно для зменшення розмірів первинної пухлини й метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах перед оперативним втручанням. Її проводять при HER2/неу-позитивних пухлин у комбінації з герцептином.

Ад'ювантна хіміотерапія показана пацієнткам після оперативного лікування в разі ризику рецидиву. Її метою є знищення субклінічних метастазів.

Паліативну хіміотерапію призначають при поширеному раку молочної залози. Вона дозволяє покращити загальний стан пацієнтів, збільшити їх виживаність.

Рак молочної залози дуже чутливий до хіміотерапії. Жодна інша пухлина не має чутливості до такого широкого спектра протипухлинних препаратів. Крім того, цитостатикам не властива перехресна резистентність, тому їх комбінації можна використовувати в різних схемах терапії. Найчастіше призначають циклофосфан, метотрексат, фторурацил, доксорубіцин, епірубіцин, адриаміцин, паклітаксел, доцетаксел, кселоду, гемцитабін та інші.

Потрійний негативний рак молочної залози (TNBC) не має рецепторів естрогену або прогестерону, а також не містить занадто багато білка HER2. Оскільки в ракових клітинах немає цих білків, варіанти лікування потрійного негативного раку молочної залози обмежені. Гормональна терапія й препарати, спрямовані на HER2, не ефективні, тому хіміотерапія є основним варіантом системного лікування. І хоча TNBC має тенденцію добре реагувати на початкову хіміотерапію, він рецидивує частіше, ніж інші види раку молочної залози. Для проведення хіміотерапії використовують капецитабін, таксани, антрацикліни, гемцитабін та інші.

Для лікування дифузного раку молочної залози показана хіміотерапія в неoad'ювантному режимі. Додержуються схем, до складу яких входять антрацикліни (епірубіцин, доксорубіцин) і таксани (паклітаксел, доцетаксел). Можливе поєднання хіміотерапії з гормональною й таргетною терапією.

Таргетна терапія. За наявності на пухлинних клітинах HER2/неу-рецепторів, обов'язково потрібне застосування таргетної терапії,

зокрема препарату герцептин (гуманізованого моноклонального антитіла). Протоонкоген рецептора людського епітеліального фактора росту (HER2) кодує рецептор HER2, гіперекспресію якого виявляють у 25–30 % випадків раку молочної залози. Наявність HER2/neu-рецепторів є несприятливою ознакою, що свідчить про високий метастатичний потенціал пухлини. Саме тому для лікування пацієток із HER2/neu-позитивним статусом хіміотерапію та таргетну терапію проводять до й після оперативного лікування. Використання герцептину в післяопераційному періоді на 50 % зменшує ймовірність розвитку рецидиву. До цієї самої групи препаратів належать пертузумаб, адотрастумаб, фам-трастузумаб.

Резистентність до герцептину може бути від самого початку або розвиватися в процесі лікування. Пероральним низькомолекулярним препаратом, здатним блокувати HER2 і HER1, є лапатиніб. Він є представником медикаментозних засобів наступного покоління, здатних покращати результати лікування.

Нератиніб використовують для лікування раку молочної залози на ранній стадії після того як жінка завершила приймання трастузумабу впродовж одного року. Цей препарат також приймають один рік. Для лікування метастатичного раку нератиніб уводять разом із капецитабіном, але лише після випробовування як мінімум двох інших таргетних препаратів.

Паблоцикліб, рибоцикліб та абемацикліб є лікарськими засобами, які блокують білки в клітині, що називаються циклін-залежними кіназами (CDK), зокрема *CDK4* і *CDK6*. Блокування цих білків на поверхні пухлинних клітин, що є позитивними за рецепторами гормонів, допомагає зупинити поділ клітин. Препарати схвалені для використання жінками з прогресуючим гормонально-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози.

Еверолімус – лікарський засіб, що блокує mTOR – білок у клітинах, який зазвичай допомагає їм рости й ділитися. Його призначають жінкам, які перебувають у постменопаузі і мають прогресуючий гормон-позитивний, HER2-негативний рак молочної залози. Еверолімус показаний до застосування разом з інгібіторами ароматази (аромазином) жінкам, у яких пухлина прогресує на тлі лікування летрозолом або анастрозолом. Цей препарат здатний зупиняти розвиток нових кровоносних судин у пухлині й обмежувати їх ріст. Крім того, він стимулює дію гормональної терапії.

Важливою є група таргетних препаратів для лікування жінок із мутаціями гена *BRCA*. Олапариб (Lynparza) і талзопариб (Talzenna) є препаратами, відомими як інгібітори PARP. Білки PARP зазвичай допомагають відновити пошкоджену ДНК усередині клітин. Оскільки пухлинні клітини з мутованим геном *BRCA* вже мають проблеми з

відновленням пошкодженої ДНК, блокування білків PARP часто призводить до загибелі цих клітин. Олапариб і талазопариб можна використовувати для лікування метастатичного, HER2-негативного раку молочної залози в жінок із мутацією BRCA, які вже пройшли хіміотерапію.

Приблизно 30–40 % випадків раку молочної залози пов'язані з мутованим геном PIK3CA. Таргетна терапія раку з мутацією гена PIK3CA полягає в застосуванні алпелісибу (Piqray). Їого призначають разом із фулвестрантом для лікування жінок у постменопаузі з прогресуючим гормонально-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози з мутацією PIK3CA, що виник під час або після лікування інгібітором ароматази.

Імунотерапія. Атезоліумаб (Tecentriq) спрямований на PD-L1 білок, наявний у певних пухлинних та імунних клітинах. Блокування цього білка стимулює імунну відповідь проти клітин раку молочної залози. Атезоліумаб можна використовувати з абраксаном (альбумін-зв'язувальним паклітакселом) для лікування поширеного потрійного негативного раку молочної залози, якщо пухлина виробляє білок PD-L1. Іноді цієї схеми можна додержуватися як першої лінії терапії.

Профілактика раку молочної залози полягає в боротьбі з етіологічними чинниками, що призводять до розвитку дисгормональних станів, проведенні скринінгу, формування груп ризику, виявленні й лікуванні супутньої патології в жінок.

13 Рак шийки матки

Появі раку шийки матки передують тривалі фонові процеси та передракові стани.

До **фонових процесів** належать поліпи, псевдоерозії, папіломи, лейкоплагії, субепітеліальний ендометріоз, справжня ерозія.

Поліпи – розростання слизової оболонки цервікального каналу. Можуть виникати в будь-якому віці. Найімовірніше їх причиною є хронічне запалення й гормональні порушення (гіперестрогенемія). Провокувати появу поліпів можуть хронічні кольпіти, аднексити та аборти.

Псевдоерозія – це поширення одношарового циліндричного епітелію цервікального каналу на піхвову частину шийки матки й заміщення ним багатшарового плоского епітелію.

Папілома – це вогнищеве розростання плоского епітелію зі зроговінням. Поява папілом пов'язана з вірусною чи хламідійною інфекцією, а також гормональними порушеннями.

Лейкоплакія спричинена порушенням функції плоского епітелію. У клітинах не утворюється глікоген, спостерігається повне (гіперкератоз) або неповне (паракератоз) зроговіння. У пацієток із паракератозом процес можна виявити лише кольпоскопічно в результаті проведення проби Шиллера (поява йоднегативних ділянок). За наявності гіперкератозу лейкоплакію можна побачити неозброєним оком як білі бляшки. Цей фоновий процес може бути наслідком порушення трофіки тканин після електро- чи хімічної коагуляції або гормонального дисбалансу.

Субепітеліальний ендометріоз розвивається внаслідок поширення ендометрію на ранову поверхню шийки матки після травматичних ушкоджень, діатермокоагуляції. Страждають переважно молоді жінки.

Справжня ерозія – це дефект покривного епітелію піхвової частини шийки матки. Основними етіологічними чинниками є інфекційні агенти: бактеріальна флора, віруси, гриби, найпростіші. Іноді причина появи справжньої ерозії – травми.

До **передракових захворювань** шийки матки належать дисплазії. *Дисплазія* – це атипія епітелію шийки матки з порушенням розміщення шарів клітин, але без залучення в процес поверхневого шару та строми. Цей передраковий стан може бути виявленим як у результаті дослідження візуально незміненої шийки матки, так і в поєднанні з фоновими процесами. Етіологічними чинниками є запальні процеси, пов'язані з інфікуванням папіломавірусом, а також гормональний дисбаланс. Ризик розвитку дисплазій збільшується в разі раннього початку статевого життя, часті зміни статевих партнерів, ранніх пологів. Це пов'язано з тим, що зона трансформації в шийці матки дуже чутлива до інфікування папіломавірусом людини.

Діагноз передраку (дисплазії) можна ставити винятково на основі результатів гістологічного дослідження. Залежно від ступеня атипії клітин і глибини ураження епітеліального шару виділяють три ступені дисплазії:

– слабкий (I ступінь) – D1 – незначне порушення диференціювання епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару; зміни охоплюють 1/3 товщі епітеліального шару;

– помірний (II ступінь) – D2 – більш виражені атипові зміни клітин з ураженням 1/3 товщі епітеліального шару;

– тяжкий (III ступінь) – D3 – зміни охоплюють 2/3 товщі епітеліального шару; спостерігаються поява патологічних мітозів, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення, але структура верхнього шару збережена.

Відповідно до класифікації Richart, широко використовуваної у світі, патологічні передракові процеси називають цервікальною інтраепітеліальною

неоплазією – CIN. Водночас CIN I відповідає дисплазія легкого ступеня, CIN II – середнього, CIN III – тяжкого ступеня.

Якщо розглядати дисплазію щодо інфікування вірусом папіломи людини, то виділяють ще одну класифікацію, згідно з якою діагностують плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (SIL – squamous intraepithelial lesions): SIL низького ступеня (LSIL, аналог CIN I, інфікованість вірусом із низьким онкогенним ризиком: типи 6, 11, 42, 43, 44) та SIL високого ступеня (HSIL, аналог CIN II–III, інфікованість вірусом із середнім і високим онкогенними ризиками: типи 31, 33, 35, 51, 58 та 16, 18, 45, 56).

Діагностика дисплазії шийки матки полягає у виконанні цитологічного, гістологічного й кольпоскопічного досліджень. Біопсію шийки матки проводять лише скальпелем. У разі інфікування папіломавірусом людини характерною ознакою є поява «повітряних клітин» (койлоцитів).

Лікування дисплазії залежить від ступеня її тяжкості та інших факторів (наявності запального процесу чи гормонального дисбалансу). На початкових етапах можливе призначення протизапальної терапії та оральних контрацептивів. У разі відсутності ефекту від лікування в пацієнок із CIN I застосовують діатермокоагуляцію, кріотерапію або лазерну деструкцію; CIN II – кріотерапію, лазерну деструкцію або конізацію шийки матки; CIN III – будь-яку конізацію (електроексцизію, конусоподібну лазерну, ультразвукову або ножову ексцизію, ампутацію шийки матки). При додатковій генітальній патології (міомі матки, пухлині яєчника) можливе виконання екстирпації матки.

Захворюваність на рак шийки матки в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 10,1 на 100 тис. жіночого населення, а смертність від зазначеної патології – 4,3 на 100 тис. жіночого населення. Зокрема, в Сумській області захворюваність становить 10,7 на 100 тис. жіночого населення, а смертність – 5,6 на 100 тис. жіночого населення. Ця нозологія найбільш поширена в Кіровоградській, Полтавській областях, а найнижчий рівень захворюваності у Вінницькій і Чернівецькій. Рак шийки матки посідає 4-те місце в структурі онкологічних захворювань у жінок.

Етіологія. Основною причиною розвитку раку шийки матки є інфікування папіломавірусом людини (ВПЛ). До високоонкогенних типів ВПЛ належать 16, 18, 31 та 33-й. Водночас 16-й тип частіше зумовлює розвиток плоскоклітинних пухлин, а 18-й – низькодиференційованих аденокарцином. Найвищий ризик малігнізації мають передракові захворювання шийки матки, за яких виявляють інфікування папіломавірусом людини 16-го або 18-го типу.

Віруси папіломи людини – це група з понад 150 споріднених вірусів. Певні з них спричиняють появу бородавок на руках і ногах, інші – на губах або язиці. Інфікованим може бути не лише епітелій шкіри, а й слизова оболонка статевих органів, ануса, ротової порожнини й горла.

ВПЛ може поширюватися від однієї людини до іншої під час контакту між шкірою. Ще один із способів поширення – статевий, включаючи вагінальний, анальний і навіть оральний секс.

Певні типи ВПЛ можуть спричинити бородавки на жіночих і чоловічих статевих органах та в анальній ділянці. Вони є наслідком інфікування типами низького ризику ВПЛ.

Зараження ВПЛ дуже поширене. Здебільшого організм може знищити інфекцію самостійно. Проте іноді вона переходить у хронічну форму. Хронічна інфекція, особливо спричинена певними типами ВПЛ із високим ризиком, із часом може призвести до певних ракових захворювань, наприклад раку шийки матки.

Онкогеном може бути вірус герпесу II типу, особливо в поєднанні з цитомегаловірусною та іншими інфекціями.

Фактори ризику:

1) ранній початок статевого життя: у віці до 16 років ризик розвитку раку шийки матки збільшується в 16 разів, у 16–19 років – утричі, упродовж 1 року від менархе – у 26 разів;

2) часта зміна сексуальних партнерів та активне сексуальне життя: наявність у жінки віком до 20 років більше як 1 статевого партнера збільшує ризик у 7 разів;

3) наявність венеричних захворювань (хламідійної інфекції). У певних дослідженнях доведений більш високий ризик раку шийки матки в жінок, чий аналізи крові й слизова оболонка шийки матки показали колишню чи поточну інфекцію хламідіозом. Бактерії хламідії сприяють росту й розвитку ВПЛ, що може збільшити ризик раку шийки матки;

4) паління, особливо до 20 років, збільшує ризик розвитку раку шийки матки в 4 рази. У шийці матки жінок, які палять, були виявлені тютюнові субпродукти. Дослідники вважають, що ці речовини пошкоджують ДНК клітин шийки матки й можуть сприяти розвитку раку шийки матки. Паління також послаблює імунну систему, тому вона стає менш ефективною в боротьбі з ВПЛ-інфекціями;

5) нестача вітамінів А та С;

6) є дані, що приймання оральних контрацептивів упродовж тривалого часу збільшує ризик раку шийки матки. Дослідження свідчать про те, що ризик

тим вищий, чим довше жінка приймає оральні контрацептиви. Він може знижуватися після припинення їх приймання, але до норми повертається лише через багато років;

7) у жінок, які мають в анамнезі три або більше вагітності, вищий ризик розвитку раку шийки матки. Вважають, що це, ймовірно, пов'язане з підвищеною сексуальною активністю жінки й впливом ВПЛ. Крім того, відіграють роль гормональні зміни під час вагітності, що роблять жінок більш сприйнятливими до ВПЛ-інфекції та росту раку. Інша думка полягає в тому, що вагітні жінки можуть мати слабку імунну систему, що дозволяє заразитися ВПЛ.

Патологічний процес локалізується в піхвовій частині шийки матки або цервікальному каналі. За типом росту виділяють екзофітні, ендофітні, змішані й виразково-інфільтративні пухлини.

Гістологічні варіанти пухлин шийки матки:

- плоскоклітинний рак (65–75 %);
- аденокарцинома (10–15 %);
- залозисто-плоскоклітинний (5–10 %);
- рідкісні форми пухлин: ендометріоїдна аденокарцинома, світлоклітинна аденокарцинома, дрібноклітинна пухлина, меланома.

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

T – первинна пухлина:

TX		недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;
TO		первинну пухлину неможливо визначити;
Tis	¹	преінвазивна карцинома (carcinoma in situ)
T1	1	пухлина обмежена шийкою матки (поширення на тіло не враховують);
T1a ²	I A	інвазивна карцинома, яку можливо діагностувати лише мікроскопічно. Максимальна глибина інвазії – 5,0 мм від основи епітелію й до 7,0 мм по горизонталі ³ ;
T1a ¹	I A ¹	інвазія строми не більша за 3,0 мм у глибину та 7,0 мм по горизонталі;
T1a ²	I A ²	інвазія строми в глибину до 5,0 мм, горизонтальне поширення до 7,0 мм;
T1b	I B	пухлина, що виявляється клінічно та обмежена шийкою, або мікроскопічна пухлина, більша ніж T1a/1a ² ;
T1b ¹	I B ¹	пухлина, що виявляється клінічно, до 4,0 см у найбільшому вимірі;
T1b ²	I B ²	пухлина, що виявляється клінічно, більша за 4,0 см у найбільшому вимірі;
T2	II	пухлина шийки з поширенням на матку, але без проростання стінки таза або нижньої третини піхви;
T2a	II A	без інвазії параметрія;

T2a ¹	II A ¹	пухлина, що виявляється клінічно, до 4,0 см у найбільшому вимірі;
T2a ²	II A ²	пухлина, що виявляється клінічно, більша за 4,0 см у найбільшому вимірі;
T2b	II B	з інвазією параметрія;
T3	III	рак шийки із поширенням на стінку таза та/або нижню третину піхви, і/або пухлина, що призводить до розвитку гідронефрозу або нефункціонуючої нирки;
T3a	III A	пухлина, що поширюється на нижню третину піхви;
T3b	III B	пухлина, що поширюється на стінку таза й призводить до гідронефрозу або нефункціонуючої нирки;
T4	IV A	пухлина, що поширюється на слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки і/або за межі малого таза.

Примітка 1. FIGO більше не має стадії 0 (Tis).

Примітка 2. Усі макроскопічно видимі вогнища, навіть із поверхневою інвазією, вважають T1b/IV.

Примітка 3. Залучення оточуючих судин не впливає на класифікацію

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – регіонарні лімфатичні вузли уражені метастазами.

M – віддалені метастази:

M0 – немає віддалених метастазів;

M1 – віддалені метастази (не враховуючи метастазів у піхву, тазову очеревину, придатки) (рис. 13.1).

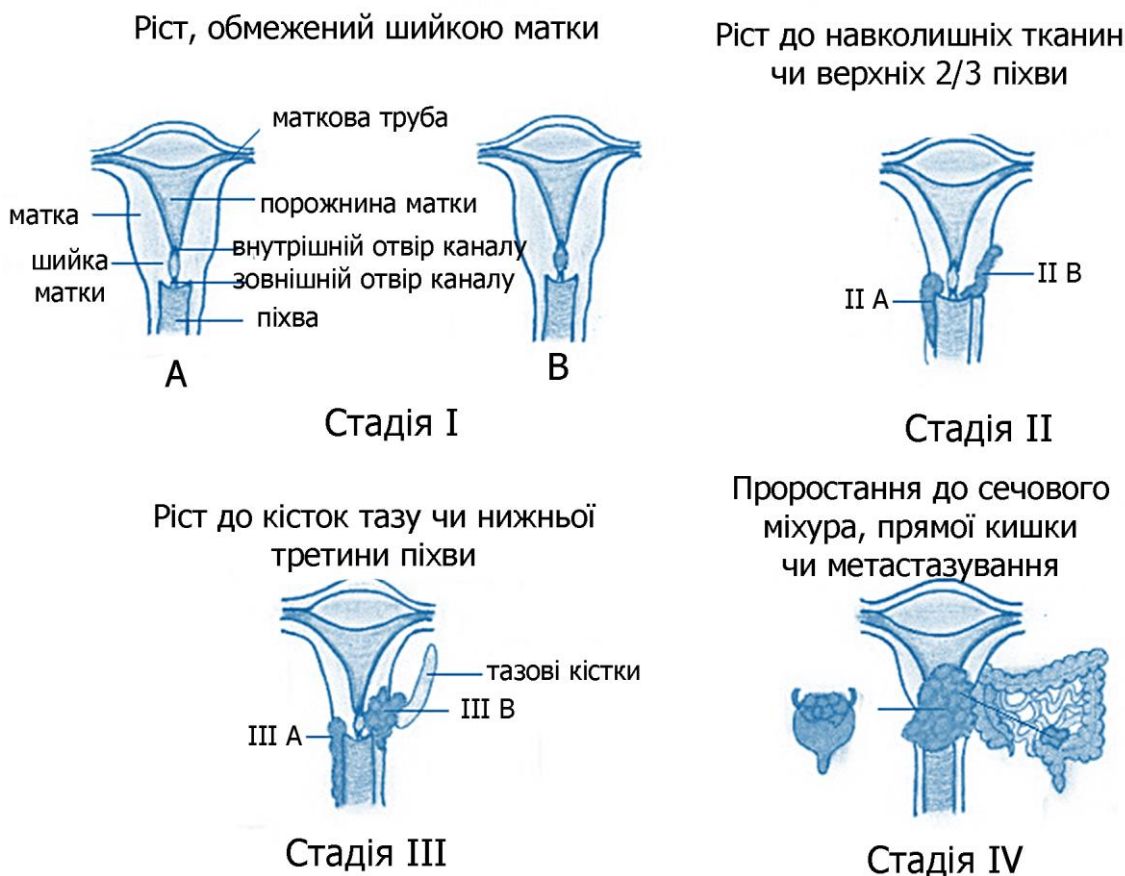


Рисунок 13.1 – Поширення раку шийки матки відповідно до стадій патологічного процесу

Клініка. На початкових стадіях симптоми захворювання виражені дуже слабо. Жінки можуть скаржитися на водянисті або мутні вагінальні виділення, порушення менструального циклу, міжменструальні або контактні кров'яні виділення. Часто в анамнезі таких жінок є фонові або передракові захворювання, з приводу яких вони лікувалися впродовж життя: псевдоерозії, лейкоплакії, поліпи, розриви й деформації шийки матки. Важливим симптомом є підвищена кровоточивість слизової оболонки під час вагінального дослідження.

Один з основних симптомів – кров'яні виділення різної інтенсивності. Для жінок з активною менструальною функцією вони можуть мати вигляд ациклічних «мажучих» виділень до або після менструації. У пацієнок передменопаузального віку кров'яні виділення іноді трактують як дисфункціональні, тому що вони мають вигляд безладних тривалих кровотеч. Для жінок у менопаузі, такі симптоми є основною ознакою розвитку раку.

Характерний симптом раку шийки матки – поява контактних кровотеч, що з'являються після вагінального огляду, статевого контакту, дефекації,

фізичного навантаження. У частини хворих спостерігаються постійні водянисті виділення, слизово-гнійні або у вигляді сукровиці.

Біль у пацієток, хворих на рак шийки матки, виникає внаслідок залучення в процес параметральної клітковини, стиснення нервових закінчень інфільтратами або конгломератами лімфатичних вузлів, проростання в крижову кістку та хребет. Водночас жінки можуть скаржитися на біль у попереку, прямій кишці, а також іррадіацію болю в нижні кінцівки.

До неспецифічних симптомів раку шийки матки належать швидка втомлюваність, втрата ваги, загальна слабкість, субфебрильна температура, анемія, підвищена ШОЕ.

Діагностика

1 Гінекологічний огляд. Під час огляду за допомогою гінекологічного дзеркала шийка матки виглядає гіпертрофовано, деформована за рахунок наявності вузлової пухлини, що може кровоточити. Іноді пухлина може мати вигляд кратероподібної виразки, вкритої гноєм, що переходить на склепіння піхви. Якщо пухлина локалізована в цервікальному каналі та має інфільтративний тип росту, слизова оболонка піхвової частини шийки матки може бути візуально не зміненою. Під час проведення ректовагінального та дворучного дослідження шийка матки ущільнена, деформована, гіпертрофована, бочкоподібна.

2 Кольпоскопія – обстеження піхви й шийки матки за допомогою кольпоскопа для виявлення аномальних клітин. Метою проведення цього дослідження є встановлення вогнища ураження, аналіз загального стану слизової оболонки шийки матки та піхви, диференціальна діагностика доброякісних і злоякісних новоутворень, взяття мазка та біопсії для подальшої діагностики (рис. 13.2).

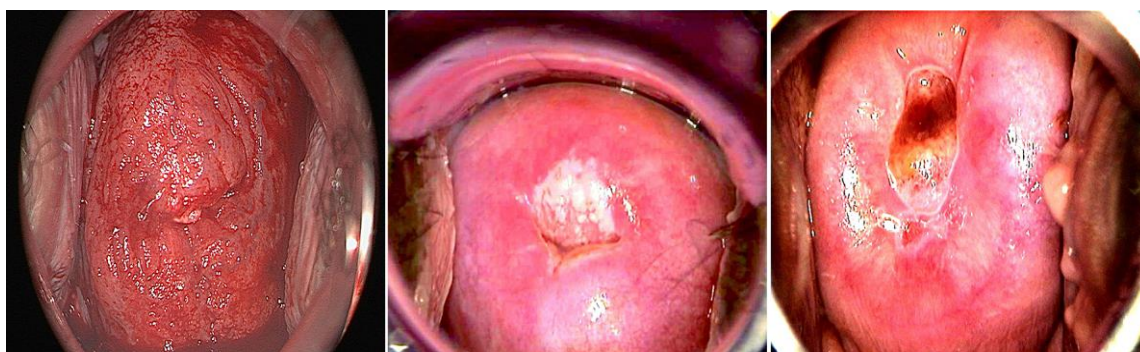


Рисунок 13.2 – Пухлина під час кольпоскопії (вигляд зовні)

3 Пап-тест (цитоморфологічне дослідження епітелію з цервікального каналу) – дослідження, застосовуване для діагностики передракових змін епітеліальних клітин і раку шийки матки. Завдяки спеціальному методу

фарбування біоматеріалу за Папаніколау досягають дуже високої чутливості тесту. Зазначене дослідження можуть називати «мазком за Папаніколау» або «мазком на онкоцитологію». Цей тест виконують як щорічне скринінгове обстеження жінок 21–30 років або молодших (за умови ведення статевого життя більше ніж три роки), а також профілактичного обстеження жінок 30–65 років (раз на 2–3 роки). За наявності факторів, що підвищують ризик розвитку захворювання, його призначають жінкам будь-якого віку. Мазки не можна брати під час менструації – рекомендовано проходити тест за 5 днів до її передбачуваного початку або через кілька днів після закінчення. У зразку не повинно бути сперматозоїдів, тому за добу до взяття мазка потрібно утриматися від статевих контактів. За 2–3 дні до дослідження не можна використовувати лубрикантів, антибактеріальних засобів або сперміцидів.

4 Пап-тест методом рідинної цитології – сучасна й найбільш ефективна автоматизована методика, рекомендована FDA. Порівняно з традиційною цитологією Пап-тест методом рідинної цитології дає можливість збільшити частоту виявлення дисплазій різного ступеня, знизити кількість незадовільних цитологічних препаратів, покращити диференціювання процесів запалення та слабо вираженої дисплазії, а також у разі одномоментного забору біологічного матеріалу дозволяє провести два дослідження: цитологічне та ДНК вірусу папіломи людини.

5 Визначення HPV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

6 Біопсія. Хворим із початковими формами раку шийки матки показана винятково ножова біопсія. Використання конхотому можливе лише в разі поширеного процесу й екзофітного типу росту пухлини.

7 Ендоцервікальний кюретаж.

8 Якщо шийка матки повністю охоплена патологічним процесом або не вдається зібрати точних даних про злоякісний процес, можливе виконання конізації для діагностики.

9 Ультразвукове дослідження органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинного простору.

10 Комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія.

11 За показаннями виконують екскреторну урографію, цистоскопію, ректороманоскопію.

12 Антиген плоскоклітинної карциноми (SCC) – онкомаркер, використовуваний для моніторингу перебігу та оцінювання ефективності терапії плоскоклітинної карциноми шийки матки (норма – менше ніж 1,5 нг/мл).

Лікування. Вибір методу лікування залежить від різних факторів: стадії захворювання, віку пацієнтки, локалізації пухлини, її гістологічної будови та наявності чи відсутності супутніх захворювань.

Для лікування передракових захворювань шийки матки можна призначити два типи процедур:

- 1) абляцію, що руйнує змінені тканини шийки матки в результаті дії низьких температур або за допомогою лазера, хірургічно не видаляючи їх;
- 2) ексцизійну хірургію (конізацію), що дозволяє позбутися передракових захворювань хірургічним методом.

Кріохірургія – це тип абляції, за якого дуже холодний металевий зонд поміщають безпосередньо в шийку матки. Аномальні клітини знищують способом заморожування. Метод застосовують для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН). Після такого втручання з'являються водянисті коричневі виділення, що тривають декілька тижнів.

Лазерна абляція передбачає спрямування сфокусованого лазерного променя через піхву для випаровування (вигорання) аномальних клітин. Цей метод також показаний для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН).

Інший спосіб лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії – це ексцизійна операція, що називається *конізацією*. Лікар видаляє конусоподібний шматочок тканини з шийки матки. Тканина конуса містить у собі зону трансформації, у якій найчастіше починаються передракові захворювання й рак шийки матки. Конусну біопсію призначають не лише для діагностики передракових захворювань і раку, а й для лікування, тому що можна повністю видалити передракові захворювання та певні дуже ранні форми раку. Процедуру виконують різними способами: з використанням хірургічного леза, лазерного променя (лазерна конізація) або тонкого проводу, що нагрівається за допомогою електрики.

Процедури для лікування інвазивного раку шийки матки: гістеректомія (проста або радикальна) та трахелектомія.

Під час *простої гістеректомії* видаляють тіло й шийку матки, але залишають структури поряд із маткою (параметрій і матково-крижові зв'язки). Піхви й тазових лімфатичних вузлів не видаляють. Яєчники зазвичай зберігають, якщо немає причини для їх видалення. Просту гістеректомію можуть призначати для лікування певних типів тяжкої СІН або деяких дуже ранніх стадій раку шийки матки.

Є кілька способів зробити гістеректомію:

- 1) черевна гістеректомія: матку видаляють через хірургічний розріз у черевній стінці;

- 2) вагінальна гістеректомія: матку видаляють через піхву;
- 3) лапароскопічна гістеректомія: матку видаляють лапароскопічним методом;
- 4) роботизована хірургія: лапароскопічне втручання виконують за допомогою спеціальних інструментів, прикріплених до роботизованих рук що контролює лікар, щоб допомогти виконати точну операцію.

Будь-який тип гістеректомії призводить до безпліддя. Гістеректомія не змінює здатності жінки відчувати сексуальне задоволення. Жінка не потребує матки або шийки матки, щоб досягти оргазму. Ділянки навколо клітора й слизової оболонки піхви залишаються такими самими чутливими, як і до гістеректомії.

Під час *радикальної гістеректомії* хірург видаляє матку разом із навколишніми тканинами (параметрієм і матково-крижовими зв'язками), шийкою матки й верхньою частиною піхви. Яєчників не видаляють, якщо для цього немає будь-якої іншої медичної причини.

Показаннями для виконання екстирпації матки з верхньою третиною піхви є вік жінки понад 45 років, локалізація пухлини в цервікальному каналі, анапластичний гістологічний варіант пухлини, відсутність технічної можливості виконання конізації, поєднання пухлини шийки матки з міомами матки та пухлинами яєчників, поширення пухлини на піхву, рецидиви після попереднього лікування.

Під час операції з приводу раку шийки матки лімфатичні вузли в малому тазі можуть бути видаленими, щоб перевірити, чи поширився рак на регіонарні лімфатичні вузли. Замість видалення багатьох лімфатичних вузлів можна застосовувати техніку, яку називають *біопсією сторожового лімфатичного вузла*. Суть процедури полягає в дослідженні лише кількох лімфатичних вузлів, що з найбільшою ймовірністю можуть містити пухлинні клітини. Під час дослідження у пухлину вводять синій барвник, що містить радіоактивний індикатор. Хірурги чекають, доки контраст досягне лімфатичних вузлів. Під час операції можна ідентифікувати й видалити лімфатичні вузли, що містять синій барвник, тому що ймовірність їх ураження є найвищою. Після цього проводять термінове гістологічне дослідження. Якщо ці лімфатичні вузли не містять раку, інших вузлів видаляти не потрібно. Видалення меншої кількості лімфатичних вузлів може знизити ризик пізніх проблем, таких як лімфедема (набряк) ніг.

На сьогодні біопсією сторожового лімфатичного вузла виконують переважно при раку шийки матки I стадії, за якого розміри пухлини менші за 2 см. Тривають додаткові дослідження, щоб установити, чи повинна ця процедура бути частиною стандартного лікування.

Трахелектомія – це органозбережне хірургічне втручання у хворих на інвазивний рак шийки матки. Виділяють радикальну вагінальну, абдомінальну й лапароскопічну абдомінальну трахелектомію.

Радикальна вагінальна трахелектомія описана D. Dargent у 1994 р. У Ліоні (Франція) розроблена та виконана черезпіхвова радикальна екстирпація шийки матки з видаленням параметральної клітковини в поєднанні з лапароскопічною лімфодисекцією, що забезпечує необхідний радикалізм і збереження репродуктивної функції в молодих пацієнток з інвазивним раком шийки матки.

Після трахелектомії деякі пацієнтки можуть завагітніти й народити здорову дитину способом кесарева розтину, хоча ризик викидня буде більшим порівняно зі здоровими жінками.

Хірургічне лікування як монотерапія показане лише на ранніх стадіях раку шийки матки та пацієнткам репродуктивного віку.

Комбінований метод лікування полягає в застосуванні двох принципово різних способів – хірургічного та променевого в різній послідовності. Цей метод застосовують для лікування пацієнток зі стадіями I B і II A.

Поєднану променеву терапію можуть призначати для лікування жінок із будь-якими стадіями раку шийки матки, але найчастіше II A, II B та III. Цей метод полягає в зовнішньому опроміненні малого таза й внутрішньопорожнинному введенні радіоактивних препаратів. Опромінення проводять на гамма-терапевтичних установках або лінійних прискорювачах електронів у статистичному або рухливому режимі з класичним фракціонуванням дози. Опромінюють ділянку первинної пухлини та зону можливого метастазування.

Хіміотерапія посилює променеве пошкодження пухлинних клітин шляхом порушення механізму репарації ДНК та синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, що найбільш чутливі до променевої дії. Хіміотерапія допомагає досягти кращого ефекту променевої терапії. Саме тому для певних стадій раку шийки матки кращим лікуванням є опромінення й хіміотерапія, призначені разом (так зване одночасне хіміопротеневе лікування). Варіанти можуть бути різними:

1) цисплатин дають щотижня під час опромінення. Цей препарат уводять внутрішньовенно перед призначенням променевої терапії. Замість цисплатину можна використовувати карбоплатин;

2) цисплатин разом із 5-фторурацилом (5-FU) уводять кожні три тижні під час опромінення.

Хіміотерапію можуть призначати для лікування раку шийки матки, що поширився на інші органи й тканини (поширеного раку шийки матки), а також у разі рецидиву після хіміопроменевого лікування. Додержуються схем ПХТ на основі цисплатину, циклофосфану, паклітакселу, гемцитабіну, топотекану, доцетакселу, іринотекану та інших препаратів.

Імуноterapia раку шийки матки передбачає використання лейкоцитарного та рекомбінантного інтерферону для мазевих аплікацій або ін'єкцій у шийку матки. Індуктори інтерферону призначають за наявності дисплазій.

Дія препарату пембролізумаб (Keytruda), що належить до інгібіторів «контрольних точок», спрямована на PD-1 – білок у клітинах імунної системи, які називають Т-клітинами, що зазвичай допомагає запобігти нападу цих клітин на інші клітини організму. Блокуючи PD-1, зазначені інгібітори підсилюють імунну відповідь проти ракових клітин. Препарат дозволяє зменшити розміри пухлини або сповільнити її ріст. Пембролізумаб можна використовувати в разі неефективності хіміотерапії та пацієнтам із поширеними формами раку шийки матки.

Таргетна терапия. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) – це білок, що стимулює ангіогенез у пухлині, щоб вона могла отримувати поживні речовини, необхідні для росту. Певні цільові препарати, що називають інгібіторами ангіогенезу, інактивують VEGF і блокують ріст кровоносних судин.

Бевацизумаб (Авастин ®) є моноклональним антитілом, інгібітором ангіогенезу, що можна використовувати для лікування поширеного раку шийки матки. Цей препарат часто призначають разом із хіміотерапією. Після завершення курсів хіміотерапії, якщо спостерігається позитивна динаміка, бевацизумаб показаний як монотерапія. Лікування продовжують, поки пухлина знову не починає рости.

Вакцини. Вакцини розроблені для запобігання зараження вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику. Наразі наявні вакцини призначені для вироблення імунітету проти тих типів вірусу, що спричиняють близько 90 % випадків раку шийки матки.

Інші вакцини використовують для лікування жінок, які вже хворіли на рак шийки матки. Вони викликають імунну реакцію на частини вірусу (білки E6 і E7), що змушують клітини раку шийки матки аномально рости, для знищення ракових клітин або обмеження росту пухлини. Тривають дослідження щодо ефективності її використання для лікування раннього й метастатичного раку шийки матки.

Профілактика. Дівчат віком до 27 років вакцинують проти вірусу папіломи людини до початку статевого життя. Обов'язкова вакцинація для дівчат віком 12–16 років затверджена в понад 80 країнах світу. Доцільність вакцинації жінок інших вікових груп продовжують досліджувати.

Для попередження інфікування вірусом папіломи людини рекомендоване використання презервативів – бар'єрних засобів контрацепції.

14 Рак нирки

Епідеміологія. Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 12,6 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 5,0 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 17,7 на 100 тис. населення, а смертність – 6,1 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють незначно частіше за жінок (у співвідношенні 1,5:1 відповідно). Ця нозологія найбільше поширена в Сумській і Чернігівській областях, а найменше – в Закарпатській, Чернівецькій та Одеській.

Рак нирки – це захворювання, що є злоякісним новоутворенням у нирці. За даними статистики, рак нирки становить близько 2 % від усіх онкологічних захворювань. У їх структурі він посідає 8-ме місце в чоловіків. Проте варто враховувати, що останніми роками втричі збільшилася кількість пацієнтів, які страждають від злоякісних утворів у нирках. Чоловіки хворіють в 1,5 раза частіше, ніж жінки, що здебільшого пояснюють поширенням паління серед чоловічої частини населення й більш шкідливими умовами праці. Особливо тривожить той факт, що все частіше хворіє молодь, хоча раніше зазначене захворювання уражало переважно літніх осіб. У дорослих зростання захворюваності спостерігається з 35–40 років і досягає максимуму в 65–70 років.

Етіологія. Фактори ризику розвитку раку нирки:

1) порушення на генетичному рівні, зокрема втрата сегмента третьої хромосоми;

2) паління – одна з основних причин розвитку раку нирки. Метастази в курців більш численні, та й сама хвороба зазвичай проходить досить тяжко. Загалом, імовірність захворіти на 60 % вища в курців порівняно з особами, які не мають цієї шкідливої звички;

3) синдром Гіппеля – Ліндау – спадкове захворювання, для якого характерне поєднання гемангіобластом мозочка й ангіом спинного мозку, а також наявність множинних уроджених кіст підшлункової залози та нирок. Рак нирки при цьому синдромі виникає з імовірністю 25 %. Цей стан спричинений мутаціями в гені VHL;

4) спадкова лейоміома – нирково-клітинна карцинома: в осіб із цим синдромом розвиваються пухлини з гладеньких м'язових клітин, що називаються лейоміомою шкіри й матки (в жінок). Пацієнти мають більш високий ризик розвитку папілярного раку нирки. Стан пов'язаний зі змінами в гені FH;

5) синдром Каудена: люди з цим генетичним синдромом мають високий ризик раку молочної залози, щитоподібної залози та нирок. Це пов'язано зі змінами в гені PTEN;

6) тривале приймання естрогенів;

7) імунодефіцитні стани;

8) ожиріння: вживання висококалорійної їжі призводить до збільшення ризику захворіти раком нирки;

9) певні лікарські засоби, наприклад діуретики й ацетамінофен. Неконтрольоване приймання сечогінних препаратів є досить небезпечним. Дослідження показали, що ацетамінофен (поширений безбездозкопійливий засіб) може підвищувати ризик розвитку раку нирки;

10) цукровий діабет;

11) гіпертонічна хвороба: ризик раку нирки вищий в осіб із високим кров'яним тиском. Цей ризик не знижується навіть у результаті приймання гіпотензивних засобів;

12) іонізувальне випромінювання;

13) робота в нафтохімічній промисловості: продукти перероблення нафти, азбест і кадмій є канцерогенами;

14) гендерна належність – у чоловіків імовірність розвитку раку нирки вдвічі вища, ніж у жінок;

15) вік: найчастіше рак нирки діагностують у пацієнтів 50–70 років;

16) тривалий діаліз у хворих сприяє появі кіст у нирках, що можуть сприяти розвитку раку цього органа;

17) особи із сімейним анамнезом нирково-клітинного раку (без спадкових генетичних синдромів) мають вищу ймовірність розвитку пухлини. Найбільший ризик у братів і сестер пацієнтів, хворих на рак. Насамперед це пов'язано з наявністю спільних генів та впливом довкілля, тому що ці особи перебували в однакових умовах;

18) раса: афроамериканці мають трохи вищий рівень раку нирки, ніж світлошкірі особи. Причини цього невідомі.

Гістологічні варіанти пухлин нирок:

1) саркома нирки (пухлина Вільмса) – пухлина, що виникає в дітей раннього віку. У 90 % випадків страждають діти до 5 років. Пухлина Вільмса становить 50 % від усіх злоякісних новоутворень у дітей;

2) світлоклітинний, або нирково-клітинний, рак – пухлина, що походить із паренхіми нирки. Становить 85 % від усіх морфологічних форм;

3) хромофобна форма раку нирки;

4) хромофільна форма раку нирки;

5) онкоцитарна форма раку нирки;

6) аденокарцинома з епітелію ниркових проток (трапляється дуже рідко).

Клінічна класифікація TNM (восьме видання 2017 року)

Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є лімфатичні вузли воріт нирки, парааортальні й паракавальні. Категорія N не залежить від локалізації регіонарних метастазів.

T – первинна пухлина:

TX – недостатньо даних для оцінювання первинної пухлини;

T0 – первинну пухлину неможливо визначити;

T1 – пухлина до 7,0 см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою;

T1a – пухлина 4 см або менше;

T1b – пухлина більша за 4 см, але менша ніж 7,0 см;

T2 – пухлина більша за 7,0 см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою;

T2a – пухлина 7–10 см у найбільшому вимірі;

T2b – пухлина більша за 10 см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою;

T3 – пухлина поширюється на великі вени або перинефральну клітковину, але не на надниркові залози на боці ураження й локалізована в межах фасції Герота;

T3a – пухлина поширюється на ниркові вени та їх гілки або інфільтрує паранефральну клітковину і/або перипельвікальний жировий шар, але в межах фасції Герота;

T3b – масивне поширення пухлини на порожнисту вену нижче від діафрагми;

T3c – масивне поширення пухлини на порожнисту вену вище від діафрагми або пухлина вростає в стінку порожнистої вени;

T4 – пухлина поширюється за межі фасції Герота (зокрема, надниркова залоза на боці ураження).

N – регіонарні лімфатичні вузли:

NX – недостатньо даних для оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 – немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 – є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

M – віддалені метастази:

M0 – немає віддалених метастазів;

M1 – віддалені метастази.

Таблиця 14.1 – Стадії раку нирки

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IV	T4	Будь-яка N	M0
	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

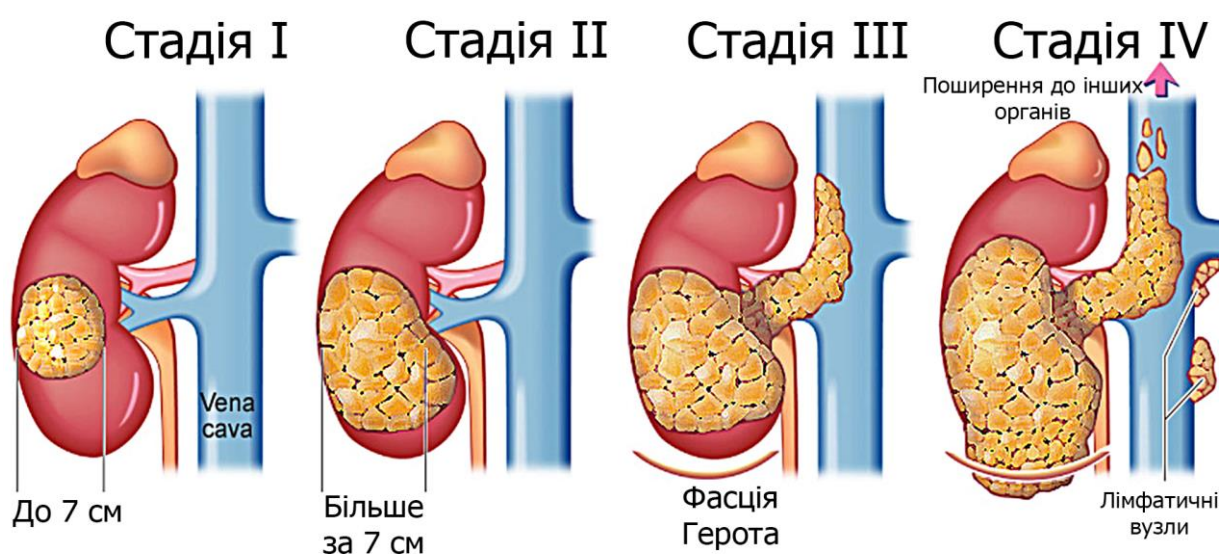


Рисунок 14.1 – Поширення раку нирки відповідно до стадій патологічного процесу

Клініка. Клінічна картина раку нирки характеризується класичною тріадою симптомів – гематурією, болем і пухлиною, що можна пропальпувати.

Гематурія може виникати на будь-якій стадії захворювання. Цей симптом спостерігається в половини пацієнтів і супроводжується нападами ниркової коліки або взагалі не асоціюється з больовими відчуттями. Біль у

правій, лівій або обох бічних зонах живота та одночасна наявність пухлини, що можна пропальпувати, свідчать про занедбаність процесу.

До загальних симптомів належать постійна слабкість, прогресуюче схуднення, субфебрильна температура тіла (до 37,2°C). Із часом виникають ознаки анемії: прискорене серцебиття, задишка, зміна складу крові. Рак нирки може супроводжуватися появою інших симптомів: варикоцеле, безпричинним підвищенням артеріального тиску, синдромом стиснення нижньої порожнистої вени, еритроцитозом, підвищенням ШОЕ, гіпертермією, печінковою дисфункцією, гіпоальбумінемією, гіперглобулінемією.

Найчастіше рак нирки метастазує в легені, кістки, печінку. На момент установлення діагнозу 25 % пацієнтів мають метастатичний процес. Метастази в печінку, ложе видаленої нирки й короткий безрецидивний період після нефректомії свідчать про особливо несприятливий перебіг хвороби. Якщо рак нирки спричиняє такі симптоми, як біль у кістках, суглобах, відкашлювання крові, ускладнення дихання, захворювання вже поширилося на інші органи. Ці симптоми раку нирки спостерігаються майже в усіх хворих на пізній стадії.

За певних умов рак нирок ніяк себе не проявляє. Його можуть виявити випадково під час профілактичного обстеження або виконання ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД) з приводу іншого захворювання.

Діагностика

Застосовувані методи:

- 1) аналізи крові (клінічний і біохімічний);
- 2) УЗД нирки та органів малого таза. Цей метод дозволяє проводити диференціальну діагностику кістозних і солідних утворів органа, діагностувати тромбоз ниркової й нижньої порожнистої вени, оцінювати стан регіонарних лімфатичних вузлів;
- 3) комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням – променевий метод дослідження, що доповнює топографічні дані, одержані в результаті УЗД. Комп'ютерна томографія дозволяє встановити характерну ознаку раку нирки – наявність зон некрозу в пухлині та кальцинатів у капсулі кісти;
- 4) магнітно-резонансна томографія. Її проводять, якщо пацієнтові протипоказане введення контрасту для комп'ютерної томографії (алергія на контраст або незадовільна функція нирок). МРТ-сканування також можуть призначати, якщо є ймовірність того, що пухлина поширилася на великі кровоносні судини в черевній порожнині (наприклад, нижню порожнисту вену). Це забезпечує кращу візуалізацію кровоносних судин, ніж під час

КТ-сканування. Нарешті, МРТ ефективна для пошуку метастазів у головному та спинному мозку;

5) ангіографія. Показана в разі підозри на наявність пухлинного тромбу, а також якщо планується виконання органозбережної операції. На сьогодні ангіографію проводять як частину КТ або МРТ, а не як окремий рентгенівський тест. Це означає, що використовують менш контрастний барвник і ризик пошкодження функції нирок є значно нижчим;

б) пункційна біопсія пухлини. Її проводять під контролем КТ або УЗД для підтвердження або спростування злоякісного процесу. Зразки біопсійного матеріалу відправляють у лабораторію, де їх оглядає патологоанатом. Якщо підтверджується рак нирки, то проводять дослідження, що називається оцінюванням Фурмана. Його виконують, щоб описати, як швидко пухлина може рости й поширюватися. Результати базуються на тому, наскільки ракові клітини подібні за будовою до нормальних ниркових клітин. Показники оцінюють за шкалою від 1 до 4. Рак ниркових клітин 1-го рівня має клітини, дуже подібні до нормальних. Ці пухлини зазвичай ростуть і поширюються повільно, мають позитивний прогноз. З іншого боку, нирково-клітинний рак 4-го ступеня істотно відрізняється від нормальних клітин нирок, тому пухлини мають гірший прогноз;

7) аналіз сечі на наявність атипових клітин;

8) ПЕТ-КТ;

9) клінічний аналіз крові. Його результати частіше свідчать про наявність анемії (за рахунок гематурії), але може спостерігатися поліцитемія, тому що пухлинні клітини здатні продукувати гормон еритропоетин, що стимулює кістковий мозок виробляти більше еритроцитів;

10) біохімічний аналіз крові. Важливим є контроль рівня креатиніну, сечовини, кальцію, ферментів печінки, загального білка й альбуміну;

11) сканування кісток. Показане в разі підозри на поширення патологічного процесу в кістки (наявність болю, підвищений рівень кальцію крові). Невелику кількість радіоактивного матеріалу вводять внутрішньовенно, у результаті чого він накопичується в аномальних ділянках кістки.

Несприятливою ознакою раку нирки відповідно до шкали Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) вважають наявність високої кількості лейкоцитів (нейтрофілів), тромбоцитів, кальцію в крові, а також анемії. Про агресивний перебіг захворювання свідчить короткий проміжок часу (менше ніж рік) від установлення діагнозу до необхідності системного лікування (таргетної терапії, імунотерапії або хіміотерапії) та низька загальна працездатність.

Диференціальну діагностику раку нирки проводять із доброякісними пухлинами, що становлять близько 10 %. Найбільш поширеними серед них є аденома, онкоцитома й ангіоміоліпома.

Аденома – це епітеліальна доброякісна пухлина нирки. З огляду на відсутність надійних диференціально-діагностичних критеріїв раку нирки та аденоми вибирають лікувальну тактику як для випадку із злоякісною пухлиною.

Онкоцитома – високодиференційована доброякісна пухлина, що складається із великих залозистих клітин із гранулярною еозинофільною цитоплазмою. Така пухлина може бути великою, але ніяк не проявляється клінічно. Залежно від розмірів виконують резекцію нирки або нефректомію.

Ангіоміоліпома – доброякісна мезенхімальна пухлина. Виділяють 2 клінічні форми: спорадичну (переважає в жінок 40–60 років, має вигляд одиничного вузла) та з туберозним склерозом (трапляється здебільшого у молодих жінок, ураження множинні). Клінічні симптоми з'являються зі збільшенням розмірів пухлини. У пацієнтів з ангіоміоліпомою можливий крововилив у пухлину або заочеревинний простір із вираженим больовим синдромом, клінікою гострого живота й гіповолевмічного шоку. Лікування хірургічне. Перевагу віддають органозбережним операціям. Якщо пухлина має розмір до 5 см, то показане динамічне спостереження.

Лікування. Основним методом лікування раку нирки залишається хірургічний – радикальна нефректомія та резекція нирки.

Радикальна нефректомія – це метод лікування, що полягає в хірургічному видаленні єдиним блоком нирки разом із фасцією Герота й регіонарними лімфатичними вузлами. У разі проростання пухлини в надниркову залозу великих розмірів новоутворення або його локалізації у верхньому сегменті нирки видаляють надниркову залозу. Для виконання оперативного втручання використовують трансперитонеальний доступ (серединна лапаротомія або торакоабдомінальний доступ), що дозволяє оглянути всі органи черевної порожнини, а також дає можливість оперувати на іншій нирці та радикально видалити регіонарні лімфатичні вузли.

Резекцію нирки виконують за абсолютними та відносними показаннями. До перших належать рак єдиної або обох нирок, а також якщо пухлина діагностована в одній нирці, а інша є функціонально неспроможною із симптомами хронічної ниркової недостатності. Другими є латентна стадія хронічної ниркової недостатності контралатеральної нирки, розміри новоутворення до 3 см; у такому разі можливе виконання резекції в межах здорових тканин.

Різновиди оперативних втручань, що дозволяють проводити радикальне хірургічне втручання, – *лапароскопічна нефректомія й роботизована лапароскопічна нефректомія*. Пацієнти, яким виконали ці види операцій, мають коротший відновний період, але успіх багато в чому залежить від вправності хірурга.

Енуклеація пухлинних вузлів показана при доброякісних пухлинах, множинних ураженнях. Найчастішим ускладненням у післяопераційному періоді є формування сечової нориці, іноді розвивається гостра ниркова недостатність, інфекційні ускладнення.

Пацієнтам з одиничними метастазами можливе виконання одномоментних оперативних втручань, що полягають у радикальній нефректомії та видаленні метастазів. Найкращі результати лікування спостерігаються у хворих, які мали метастази в легенях (безрецидивний період більший ніж 4 роки).

Для зменшення інтоксикації, покращання якості життя, а також у разі інтенсивної гематурії можливе виконання *паліативної нефректомії* пацієнтам із поширеними формами раку. Це дозволяє підвищити ефективність імунотерапії.

Основним методом лікування раку нирки вважають радикальне хірургічне втручання. Але якщо є протипоказання до його виконання, доречне призначення паліативних втручань, до яких належать кріотерапія й радіочастотна абляція.

Кріотерапія полягає у знищенні пухлини заморожуванням. Порожнистий зонд (голку) вводять у пухлину через шкіру (черезшкірно) або під час лапароскопії. Через нього пропускають дуже холодну азотно-повітряну, створюючи крижану кульку на кінці, що руйнує пухлину. Щоб переконатися, що пухлина знищена без занадто великого пошкодження прилеглих тканин, лікар уважно стежить за зображеннями пухлини методом УЗД, КТ або МРТ.

Під час *радіочастотної абляції* використовують високоенергетичні радіохвилі для нагрівання пухлини. Тонкий голчастий зонд вводять через шкіру в пухлину. Його розміщення контролюють за допомогою ультразвуку або комп'ютерної томографії. Щойно він опиняється на місці, електричний струм проходить через наконечник зонда. Отже, пухлина нагрівається, а ракові клітини руйнуються.

На первинну пухлину не застосовують променевої терапії, тому що рак нирки є радіорезистентним. Із паліативною метою цей метод показаний для лікування метастазів у кістках і головному мозку. Сумарна вогнищева доза становить 30 Гр.

Таргетна терапія. На сьогодні дослідники дізнаються більше про зміни в клітинах, що спричиняють рак, тому розробляють ліки, спрямовані на певні з цих механізмів. Цільові препарати відрізняються від стандартної хіміотерапії. Іноді вони позитивно впливають за умов, за яких стандартні методи лікування неефективні. Таргетну терапію частіше застосовують у разі метастатичного процесу, але препарат сунітиніб (Сутент) також можна застосовувати після операції пацієнтам із високим ризиком рецидиву раку. Це називається ад'ювантною терапією.

При спорадичних формах світлоклітинного раку нирки інактивується фактор, індукований гіпоксією (HIF), що призводить до експресії фактора росту ендотелію (VEGF) і фактора росту тромбоцитів (PDGF), які ініціюють неоангіогенез. Цей процес істотно впливає на розвиток та прогресію раку. Певні таргетні препарати схвалені для використання в США, Європі та Україні: сорафеніб, сунітиніб, бевацизумаб + ІФН-альфа, пазопаніб, еверолімус, акситиніб.

Інгібітори тирозинкінази. Сорафеніб – це пероральний мультикіназний інгібітор з активністю, спрямованою проти Raf 1серин/треонінкіназ, D-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 і c-KIT. Є дані, що сорафеніб порівняно з плацебо після невдалої імунотерапії покращує показник безпрогресивної виживаності. Загальна виживаність покращилася у хворих, які перейшли з плацебо на сорафеніб.

Сунітиніб – пероральний інгібітор тирозин-кінази, що має протипухлинну й антиангіогенну активність. Як препарат у другій лінії монотерапії показує часткову ефективність у 34–40 % випадків та стабілізує захворювання менше ніж за три місяці у 27–29 % пацієнтів з раком нирки. Використання препарату в першій лінії монотерапії забезпечує більш довгий період безрецидивної виживаності порівняно з ІФН-альфа.

Пазопаніб – це пероральний інгібітор ангіогенезу. Порівнюючи ефективність пазопаніб та сунітиніб встановлено, що пазопаніб краще призначати як препарат вибору першої лінії терапії. Він має не гірші показники безпрогресивної та загальної виживаності пацієнтів порівняно із сунітинібом. Препарати мають дещо різні профілі токсичності, але кращими показниками якості життя були в групі пазопаніб.

Акситиніб – це пероральний селективний інгібітор фактора росту ендотелію (VEGFR-1, -2 і -3) другого покоління. Є дані, що загальна медіана безпрогресивної виживаності була більшою в акситиніб, ніж у сорафеніб. Акситиніб не застосовують як препарат першої лінії терапії раку нирки.

Моноклональні антитіла проти циркулюючого фактора росту ендотелію

Бевацизумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло. Є дані щодо кращих показників безпрогресивної виживаності для групи з комбінованим лікуванням «бевацизумаб + ІФН-альфа» проти монотерапії ІФН-альфа. Загальний рівень відповіді на лікування був також вищим для групи комбінованого лікування.

Інгібітори mTOR

Еверолімус – пероральний інгібітор мішені рапаміцину ссавців (mTOR). Є дані порівняння сунітинібу й еверолімусу в нелікованих пацієнтів, у яких лікування супроводжувалося зміною на сунітиніб або еверолімус після прогресування. Було продемонстровано більш високу медіану періоду безпрогресивної виживаності для першої лінії лікування сунітинібом. Еверолімус рекомендований для лікування пацієнтів зі світлоклітинним варіантом раку нирки, що спрогресував після використання інгібіторів тирозинкінази.

Імуноterapia. Пембролізумаб (Keytruda) і ніволумаб (Opdivo) – синтетичні лікарські препарати, що є гуманізованими (від миші) моноклональними антитілами до рецептора запрограмованої клітинної смерті PD-1. Механізм дії препаратів полягає у зв'язуванні з рецептором запрограмованої клітинної смерті PD-1, який можуть продукувати клітини злоякісної пухлини, що спричиняє блокування його зв'язування з лігандами PD-L1 і PD-L2. Наслідком цього є реактивація специфічних до злоякісної пухлини цитотоксичних Т-лімфоцитів, що призводить до активації протипухлинного імунітету, а в подальшому до лізису пухлини. Це препарати, спрямовані на PD-1 – білок на Т-лімфоцитах, які зазвичай допомагають утримувати ці клітини від нападу на власні тканини організму. Блокуючи PD-1, ці препарати підсилюють імунну відповідь проти клітин раку нирки. Це призводить до зменшення пухлини та сповільнює її ріст.

Пембролізумаб можуть призначати з таргетним препаратом акситинібом як першу лінію лікування пацієнтам з метастатичним раком нирки. Ніволумаб показаний у разі прогресії захворювання. Значно покращає медіану виживаності пацієнтів.

Ніволумаб призначають як внутрішньовенні інфузії кожні 2, 3 або 4 тижні, а пембролізумаб – кожні 3 тижні.

Авелумаб (Bavencio) також належить до PD-L1 блокаторів, що дозволяють посилювати імунну відповідь проти ракових клітин. Його можна застосовувати з цільовим препаратом акситиніб як першу лінію терапії метастатичного раку нирки. Внутрішньовенні інфузії проводять кожні 2 тижні.

Іпілімуаб (ервой) – це ще один препарат, що посилює імунну відповідь, але в нього інша мета. Він блокує CTLA-4 – інший білок на імунних Т-клітинах, що допомагає контролювати їх. Пацієнтам із раком нирки середнього або низького ризику, які не отримували ніякого лікування, можна призначати іпілімуаб із ніволумабом (інгібітором PD-1) за чотири прийоми, а потім переходити на монотерапію ніволумабом.

Імунотерапія й таргетна терапія дозволяють зберегти життя пацієнта на роки.

Цитокіни – це невеликі білки, що загалом покращають імунну систему. Штучні версії цитокінів, такі як інтерлейкін-2 (IL-2) та інтерферон-альфа, іноді використовуються для лікування раку нирки. Обидва цитокіни дають позитивний ефект у невеликого відсотка пацієнтів. Інтерлейкін-2 зараз призначають дуже рідко через тяжку побічну дію. Інтерферон має менш серйозні побічні ефекти, але малоефективний у разі використання в монотерапії. Найчастіше його призначають у поєднанні з таргетним препаратом бевацизумаб (авастин). Інтерферон вводять як підшкірну ін'єкцію тричі на тиждень.

Хіміотерапія не забезпечує позитивного результату. Її ефективність не перевищує 10 %. Використовують такі препарати, як вінбластин, цисплатин, циклофосфан, адриаміцин, кселода. Хіміотерапія не є стандартним лікуванням раку нирки. Проте її застосовують після випробування цільових препаратів і/або імунотерапії.

Прогноз. Прогноз залежить від стадії хвороби. Значними факторами водночас є проростання фасції Герота, наявність пухлинного тромбу в нирковій та нижній порожнистих венах, метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, ступінь диференціювання пухлини. Зважаючи на наявність новітніх методів медикаментозного лікування, навіть пацієнти з метастатичним процесом мають шанс на продовження життя впродовж декількох років.

15 Хвороба Ходжкіна

Епідеміологія. Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) – пухлина, що належить до істинних гемобластозів. Первинно уражає лімфатичну систему, а на екстралімфодні органи пухлина поширюється шляхом метастазування.

Це захворювання вперше описав Томас Ходжкін у 1832 році, а С. Я. Березовський у 1890 р. та Карл Штернберг у 1898 р. визначили великі багатоядерні клітини в уражених лімфатичних вузлах. Дороті Рід у 1902 році вперше зробила детальну морфологічну характеристику цих клітин і зобразила їх графічно. Зазначені науковці вважали, що саме ці клітини є основним субстратом хвороби. На честь учених у подальшому вони одержали свою назву.

Захворюваність в Україні, за даними канцер-реєстру 2019 року, становить 2,2 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 0,6 на 100 тис. населення. Зокрема, захворюваність у Сумській області становить 2,4 на 100 тис. населення, а смертність – 0,8 на 100 тис. населення. Хворіє здебільшого молодь (15–35 років), другий пік захворюваності припадає на вік після 50 років. Серед цієї категорії пацієнтів переважають жінки, а серед хворих старших вікових груп – чоловіки. Ця нозологія найбільш поширена в Київській, Черкаській, Дніпропетровській областях.

Етіологія. Простежується залежність між інфікуванням вірусом Епштейна – Барр (EBV) і частотою виникнення лімфоми Ходжкіна. Люди, які хворіли на інфекційний мононуклеоз, мають утричі вищий ризик захворіти на лімфому Ходжкіна. Але потрібно зазначити, що рівень ризику все одно дуже малий (приблизно 1 на 1 000). Частишки вірусу в клітинах Рід – Штернберга виявляють приблизно в 1 з 4 пацієнтів із класичною лімфомою Ходжкіна, але більшість у своїх ракових клітинах не має ознак EBV.

У братів та сестер пацієнтів із цим захворюванням більший ризик розвитку лімфогранулематозу. Ризик дуже високий для ідентичного близнюка. Але загалом сімейний зв'язок залишається слабким: більшість пацієнтів із лімфомою Ходжкіна не мають сімейної історії цього захворювання.

Не зовсім зрозуміло, чому сімейний анамнез може збільшити ризик захворіти. Причиною може бути те, що члени однієї родини мають подібну історію дитячих інфекцій (наприклад, інфікування вірусом Епштейна – Барр) або той факт, що члени сім'ї успадковують певні мутації генів, або комбінація цих факторів.

Ослаблена імунна система визнана ще одним фактором ризику виникнення лімфоми Ходжкіна. Вищу ймовірність захворіти мають інфіковані ВІЛ. У пацієнтів, які приймають імуносупресори після пересадки органів, та осіб з автоімунними захворюваннями також більш високий ризик розвитку

цього злякисного захворювання. Пацієнти з лімфогранулематозом часто хворіють на вірусні інфекції, що пов'язано з пригніченням Т-клітинного імунітету. Найчастіше вони страждають на herpes zoster, перебіг якого важчий, ніж у здорових осіб.

У 1997 році групою німецьких вчених була висунута теорія, згідно з якою клітини Березовського – Рід – Штернберга й Ходжкіна походять зі зрілих В-лімфоцитів гермінального центру фолікулів лімфатичного вузла. Унаслідок порушень у центромері ядро клітини ділиться, але наступного поділу клітини не спостерігається.

За останніми даними про патогенез лімфоми Ходжкіна вважають, що клітини Березовського – Рід – Штернберга та Ходжкіна є результатом моноклональної проліферації зрілих В-лімфоцитів гермінального центру лімфатичного вузла, що втратили здатність до продукування імуноглобулінів, не зазнали апоптозу й набули здатності до неконтрольованого росту.

Гістологічно розрізняють (класифікація ВООЗ 2008 року):

1) класичну лімфому Ходжкіна, варіантами якої є нодулярний склероз (70–80 % випадків), змішаноклітинний, лімфоїдного виснаження та збагачений лімфоцитами. Імунологічними маркерами лімфоми є CD15 та CD30 за відсутності експресії CD45;

2) некласична лімфома Ходжкіна (нодулярна з переважанням лімфоцитів) – декілька відсотків хворих; уражає периферичні лімфовузли (найчастіше в одній лімфатичній ділянці). Перебіг зазвичай дуже повільний, упродовж багатьох років без клінічних ознак прогресування, рецидиви добре піддаються лікуванню. Імунологічними маркерами лімфоми є CD20 за відсутності експресії CD15 і CD30.

Найчастіше діагностують нодулярний склероз. Водночас основний контингент хворих – молоді жінки. Переважають локалізовані стадії з ураженням лімфатичних вузлів вище за діафрагму.

Змішаноклітинний варіант трапляється переважно серед пацієнтів старшої вікової групи. Структура лімфатичного вузла нечітка, а клітини Ходжкіна й Березовського – Рід – Штернберга зрідка розкидані між лімфоцитами, гістіоцитами та еозинофілами.

Збагачений лімфоцитами варіант трапляється в 10–15 % пацієнтів. Він має найсприятливіший перебіг. У структурі лімфатичного вузла переважають лімфоцити.

Варіант лімфоїдного виснаження є найнесприятливішим. Серед дифузного фіброзу визначають невелику кількість клітин Ходжкіна та Березовського – Рід – Штернберга.

Клінічне стадіювання TNM (восьме видання 2017 року)

Стадії обмеженого процесу

Стадія I

Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа або тканини (I E).

Стадія II

Ураження двох або більше лімфатичних зон з одного боку діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа або тканини та їх регіонарних лімфатичних вузлів (a) з або без ураження інших лімфатичних зон із того самого боку діафрагми (II E).

Стадії об'ємного процесу

Процес на II стадії репрезентований єдиною вузловою масою, більшою ніж 10 см у максимальному розмірі, або пухлинною масою, що займає більше ніж третину діаметра грудної клітки за результатами КТ.

Стадії давненого процесу

Стадія III

Ураження лімфатичних вузлів з обох сторін діафрагми (III), що може поєднуватися з ураженням селезінки (III S).

Стадія IV

Дисеміноване (багатофокусне) ураження одного або декількох екстралімфатичних органів з або без ураження лімфатичних вузлів; або ізольоване ураження екстралімфатичного органа з ураженням віддалених (нерегіонарних) лімфатичних вузлів (рис. 15.1).

Класифікації (симптомів) А та В

Кожна стадія повинна бути визначеною як А чи В залежно від відсутності (А) або наявності (В) загальних симптомів, таких як:

- 1) незрозуміла втрата маси тіла, більша ніж 10 %, за останніх 6 місяців до моменту звернення до лікаря;
- 2) незрозумілі підвищення температури (вище за 38 °С);
- 3) нічна пітливість.

Примітка 1. Наявності лише свербіння недостатньо для встановлення групи В так само, як і короткочасних гарячкових станів, пов'язаних із невідомою інфекцією

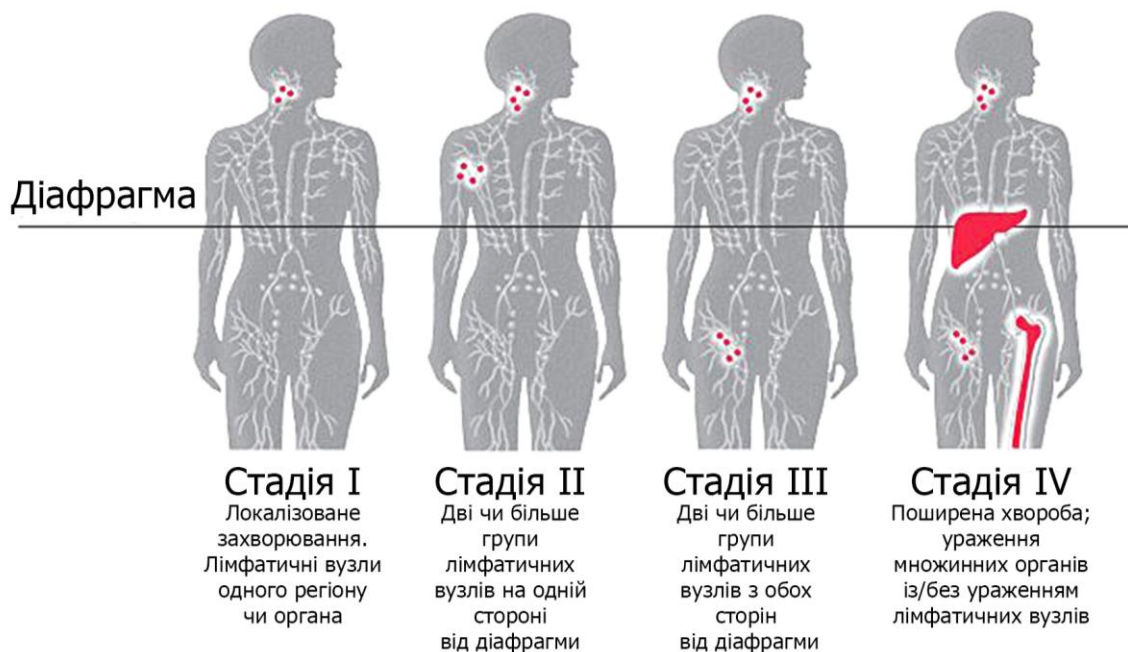


Рисунок 15.1 – Поширення лімфогранулематозу в пацієнтів на різних стадіях захворювання

Клініка

1 Основним симптомом хвороби Ходжкіна є збільшення лімфатичних вузлів. Спочатку захворювання виникає й поширюється лише лімфогенним шляхом. Лімфатичні вузли мають щільно еластичну консистенцію, дуже рідко сполучені зі шкірою, безболісні. Виразкування виникає рідко. Найчастіше уражаються надключичні, медіастинальні та пахові лімфатичні вузли. У 90 % пацієнтів групи збільшених лімфатичних вузлів знаходяться вище за діафрагму. Конгломерати збільшених вузлів можуть спричиняти сухий кашель, біль у грудях, синдром верхньої порожнистої вени. Іноді процес може поширюватися на перикард, трахею, бронхи, плевру, легеневу тканину, стравохід, груднину й м'які тканини передньої грудної стінки. Часто виникають плеврит і перикардит. Збільшені заочеревинні лімфатичні вузли можуть призводити до болю в поперековій ділянці, що слабшає в положенні навпочіпки.

2 Легені уражені приблизно в 30 % пацієнтів. Ураження може бути вогнищевим або мати інфільтративний характер (часом з утворенням порожнин розпаду) й здебільшого поєднується зі збільшеними лімфатичними вузлами середостіння.

3 Метастази в кістки мають близько 20 % хворих. Найчастіші локалізації: в хребцях, груднині, ребрах, кістках таза.

4 Ураження печінки діагностують у 10 % первинних хворих, а на термінальних стадіях – в половини пацієнтів. Ознаки метастазування в печінку не є специфічними.

5 Загальні симптоми: значна загальна слабкість, надмірна втомлюваність, може виникати біль у лімфовузлах після вживання алкоголю, свербіж шкіри.

Діагностика

Діагноз лімфогранулематозу встановлюють за допомогою наведених методів дослідження.

- анамнезу, клінічних симптомів, симптомів інтоксикації;
- фізикального обстеження (огляду, пальпації всіх груп периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини);
- біопсії ураженого лімфатичного вузла з подальшим морфологічним та імуногістохімічним дослідженнями.

Виділяють такі види біопсій, як ексцизійну й інцизійну. Вони найбільш поширені для дослідження збільшеного лімфатичного вузла. Якщо видаляють увесь лімфатичний вузол, то це називається ексцизійною біопсією, а якщо невелику частину пухлини або вузла – інцизійною. Процедуру виконують під місцевим або загальним знеболенням залежно від локалізації лімфатичного вузла.

Пункція лімфатичного вузла з подальшим цитологічним дослідженням є ще одним різновидом біопсії, але менш інвазивним, ніж ексцизійна або інцизійна, тому що на шкірі не залишається хірургічного розрізу. Але недолік полягає в тому, що матеріалу для гістологічного дослідження може виявитися недостатньо. Основні типи голкової біопсії – тонкоголкова аспіраційна й трепан-біопсія. Ці способи застосовують для перевірки інших груп лімфатичних вузлів, якщо встановлений діагноз лімфома. Таким способом можна відрізнити запальні зміни у вузлах від непластичних.

Імуногістохімія. Цей лабораторний тест дозволяє виявляти молекули на пухлинних клітинах, такі як CD15 і CD30. Вони знаходяться на поверхні клітин Березовського – Рід – Штернберга при класичній лімфомі Ходжкіна. Результати тестів на інші білки можуть свідчити про збагачений лімфоцитами варіант або неходжкінську лімфому.

Лабораторні дослідження: розгорнутий клінічний і біохімічний аналіз крові (з визначенням рівня лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, показниками роботи печінки та нирок).

КТ органів грудної клітки або рентгенографія в прямій і бічній проєкціях.

УЗД печінки, селезінки, заочеревинних лімфатичних вузлів, нирок для спростування ураження цих органів.

Остеосцинтиграфія рекомендована в разі підозри на наявність метастазів у кістках скелета.

Трепанбіопсія здухвинної кістки – єдиний метод діагностики ураження кісткового мозку.

ПЕТ-КТ відіграє важливу роль у підтвердженні повноти ремісії та ймовірності розвитку рецидиву захворювання в найближчі 5 років.

Лікування. У другій половині ХХ стало зрозумілим, що лімфому Ходжкіна можна вилікувати. Ще до 1940 року медіана виживаності хворих становила 1 рік. Сучасне лікування дозволяє досягати повних ремісій у близько 70–90 % пацієнтів, а 20-річна виживаність серед хворих із повною ремісією – 60 %.

Для лікування лімфоми Ходжкіна застосовують лише хіміотерапевтичний і променевої методи. Для класичної лімфоми Ходжкіна променеви терапію призначають після хіміотерапії, особливо якщо є об'ємні конгломерати лімфатичних вузлів середостіння. Окремо проведена хіміотерапія або променева терапія не здатна вилікувати лімфому, але завдяки застосуванню обох методів вдається досягти тривалої ремісії або вилікувати пацієнта.

Променеви терапію також можуть призначати як основний метод для лікування збагаченого лімфоцитами варіанта лімфоми Ходжкіна. Зазвичай опромінюють уражені зони лімфатичних вузлів і найближчі клінічно інтактні лімфатичні колектори. У разі опромінення як радикальною програмою сумарна вогнищева доза становить 40–45 Гр, а разова – 2 Гр. Для зони профілактичного опромінення достатньо дози 30 Гр.

Історично хіміотерапію почали застосовувати дещо пізніше (з 1943 року порівняно з променевою (1902 року)).

Можливе призначення монохіміотерапії (вінбластину), але значно ефективніші є комбінації з декількох препаратів. Найбільш часто використовуваними є схеми АВVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) або ВЕАСОРР (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, прокарбазин, преднізон), Stanford V (мустарген, доксорубіцин, вінбластин, онковін, блеоміцин, етопозид, преднізолон) здебільшого в комбінації з променевою терапією на залишкові зміни або первинно уражені ділянки.

Імуноterapia. У пацієнтів із класичним варіантом лімфоми Ходжкіна (сНЛ) на поверхні пухлинних клітин знаходяться молекули CD 30. Brentuximab vedotin – антитіло до CD 30, приєднане до хіміопрепарата. Ці

антитіла діють як сигнал наведення, приводячи хіміопрепарат до клітин лімфоми з CD 30 на поверхні. Останній потрапляє в клітини й убиває їх, коли вони переходять у фазу поділу. Брентуксимаб можуть призначати разом із хіміопрепаратами як першу лінію терапії пацієнтам із III або IV стадією.

Ритуксимаб використовують для лікування збагаченого лімфоцитами варіанта лімфоми Ходжкіна. Це моноклональне антитіло здатне приєднуватися до молекули CD 20 на поверхні пухлинної клітини. Препарат показаний разом із хіміотерапією та/або променевою терапією, але можливе проведення монотерапії. Ритуксимаб уводять як внутрішньовенну інфузію.

Ніволумаб (Opdivo®) і пембролізумаб (Keytruda®) – це інгібітори контрольних точок (PD-L-блокатори), що можна застосовувати пацієнтам із класичною лімфомою Ходжкіна, пухлина яких не реагує на лікування (рефрактерний рак) або рецидивує.

Трансплантація стовбурових клітин. Стівбурові клітини трансплантують за складних варіантів лімфоми Ходжкіна, коли не настає ремісії після хіміотерапії, променевої терапії або лімфома рецидивує. Дози хіміопрепаратів, здебільшого обумовлені їх побічними ефектами. Більш високі дози лікарських засобів не можна використовувати, тому що вони значно пошкоджують кістковий мозок, у якому виробляються нові клітини крові. Трансплантація стовбурових клітин дозволяє лікарям застосовувати більш високі дози під час лікування пацієнтів, тому що після цього трансплантують кровотворні стовбурові клітини для відновлення кісткового мозку.

Кровотворні стовбурові клітини для пересадки можуть брати з крові або кісткового мозку. Більшість трансплантацій роблять із клітинами, виведеними з крові. Такі хірургічні втручання називають трансплантаціями периферичних стовбурових клітин. Виділяють два їх основних типи. Вони відрізняються джерелами походження кровотворних стовбурових клітин. У разі аутологічної трансплантації власні стовбурові клітини крові збирають кілька разів на тиждень до початку лікування. Клітини заморожують і зберігають до закінчення високодозної терапії. Після цього проводять інфузію власних стовбурових клітин. Це найпоширеніший вид трансплантації при лімфомі Ходжкіна.

У разі алогенної трансплантації стовбурові клітини крові беруть від донора. Зазвичай це брат або сестра, але джерелом може бути незалежний донор або пуповинна кров. Тип тканини донора (також відомий як тип HLA) повинен якомога ближче відповідати типу тканини пацієнта, щоб уникнути великих проблем із пересадженням. Здебільшого для лікування лімфоми

Ходжкіна алогенну трансплантацію застосовують лише в разі неефективності аутологічної трансплантації.

Прогноз. Несприятливі прогностичні фактори на I і II стадіях: об'ємне утворення в середостінні (більше ніж 1/3 поперечного розміру грудної клітки), ШОЕ, що перевищує 50 мм/год (більше ніж 30 мм/год за наявності симптомів категорії B), вік 50 і більше років; 3 уражені групи лімфатичних вузлів і більше, ураження екстранодулярних органів.

Несприятливі прогностичні фактори на III та IV стадіях: рівень альбуміну, менший за 4,0 г/дл; рівень Hb, менший за 10,5 г/дл; чоловіча стать; вік 45 років і більше; IV клінічна стадія; лейкоцитоз 15 000/мкл і вищий; лімфоцитопенія, менша за 600/мкл або 8 %.

16 Паліативна та симптоматична терапія онкохворих: завдання, принципи. Методи паліативного лікування основних симптомів і синдромів

Актуальність. Щорічно в усьому світі діагностують майже 10 млн. нових випадків раку. Через швидке підвищення захворюваності на злоякісні новоутворення у 1982 р. ВООЗ оголосила про необхідність створення нового напрямку охорони здоров'я – паліативної допомоги. Спочатку паліативної допомогою вважали симптоматичне лікування хворих на злоякісні новоутворення. Зараз це поняття поширюється на осіб із будь-якими інкурабельними хронічними захворюваннями в термінальній стадії, більшість серед яких становлять онкологічні хворі.

Паліативну допомогу варто розглядати як комплекс заходів, спрямованих на активну допомогу онкологічним хворим, тоді, коли всі методи специфічного протипухлинного лікування вичерпані. Крім того, значна кількість пацієнтів приходять до лікаря вже із занедбаною стадією захворювання та не може бути вилікованою. Усі вони потребують підтримувальної терапії, спрямованої на полегшення симптомів і створення комфортних умов життя.

Поняття паліативної допомоги онкологічним хворим є багатограним та охоплює боротьбу з болем, диспептичними розладами, кахексією, психічними порушеннями та ін. Паліативна допомога не передбачає продовження життя або лікування від захворювання. Її мета – максимально полегшити стан хворого, покращити якість життя та забезпечити психологічну допомогу. Багато заходів паліативної допомоги є невід'ємною частиною комплексу загального лікування онкохворих.

Можливості підвищення якості життя інкурабельним онкологічним хворим на сьогодні досить великі. Цю проблему можна вирішити застосуванням лікувальних методик, показаних для радикального протипухлинного лікування.

Законодавство та термінологія. Основним документом щодо паліативної допомоги в Україні є Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.01.2013 р. № 41 «Про організацію паліативної допомоги в Україні». Цим наказом було затверджено «Порядок надання паліативної допомоги» й «Перелік медичних показань для надання паліативної допомоги».

Паліативна допомога – це комплекс заходів, мета якого – забезпечити максимально можливу якість життя паліативних хворих і членів їх родин способами запобігання та полегшення страждань завдяки ранньому виявленню й точному діагностуванню симптомів болю та розладів життєдіяльності, проведення адекватних лікувальних заходів, симптоматичної (ад'ювантної) терапії й догляду, надання психологічної, соціальної, духовної та моральної підтримки.

Паліативне лікування – складова паліативної допомоги, що охоплює адекватне ефективне знеболення, медикаментозну терапію, медико-психологічну реабілітацію, хірургічні та інші методи лікування, догляду.

Паліативний пацієнт – пацієнт будь-якої вікової групи, хвороба якого не піддається лікуванню, спрямованому на одужання.

Спеціалізована паліативна допомога – паліативна допомога, надавана пацієнтові зі складними потребами, що не можуть бути адекватно задоволеними на первинному рівні надання медичної допомоги.

Принципи й стандарти паліативної допомоги зазначені в «Білій книзі стандартів та норм хоспісної та паліативної допомоги у Європі» («White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe»), розробленій Європейською асоціацією паліативної допомоги у 2010 р.

1 Автономія й гідність пацієнта. Кожен хворий повинен мати право вибору, як і де одержувати допомогу. Паліативний догляд можуть здійснюватися лише за згодою хворого або його близьких (у разі нездатності хворого самостійно приймати рішення). У процесі надання паліативної медичної допомоги до хворого необхідно ставитися з повагою й чуйністю, беручи до уваги його особисті та релігійні цінності.

2 Постійна взаємодія з пацієнтом та його родичами в процесі планування й надання допомоги. Варто уникати несподіваних змін у лікуванні без узгодження з хворим або його близькими.

3 Безперервність надання допомоги. Полягає в постійному моніторингу стану пацієнта, призначенні необхідних медикаментів і догляді з дня звернення до останнього.

4 Спілкування. Доброзичливе спілкування збільшує ефективність паліативного лікування. Тяжкохвора людина нерідко замикається в собі, уникає контактів. Фахівці з паліативної допомоги зобов'язані володіти навичками спілкування в складній ситуації. З одного боку, необхідно максимально чесно доносити до пацієнта інформацію про його стан і перспективи, з іншого – з повагою ставитися до його сподівань на успішний результат.

5 Мультипрофесійний та міждисциплінарний підхід. Для досягнення максимального ефекту від надання паліативної допомоги онкологічним хворим запрошують лікарів різних спеціальностей, психологів, соціальних працівників, волонтерів та служителів церкви.

6 Підтримка членів сім'ї хворого. Важливий компонент паліативної допомоги. Упродовж усього періоду хвороби родичам надають психологічну допомогу.

Завдання паліативної допомоги

1 Запобігти й усунути біль та інші болісні симптоми.

2 Сповільнити прогресування онкопроцесу та продовжити життя хворого.

3 Покращити самопочуття, підвищити якість життя.

4 Забезпечити психологічну, соціальну, духовну підтримку.

5 Усунути побічні ефекти протипухлинного лікування.

Паліативна допомога онкологічним хворим може бути наданою в умовах:

1) стаціонару із застосуванням хірургічного, хіміотерапевтичного та променевого методів;

2) відділення денного перебування;

3) домашнього перебування;

4) хоспісу.

В онкологічному стаціонарі пацієнтові, якому вже неможливовилікувати захворювання, можуть надавати допомогу, здатну полегшити тяжкі симптоми та покращити самопочуття. Проведення паліативних операцій, паліативні променева й хіміотерапія дозволяють зменшити об'єм пухлини, стримати прогресування онкопроцесу, знизити інтоксикацію продуктами обміну пухлини, покращити загальний стан хворого та підвищити рівень його соціальної адаптації.

Надання паліативної допомоги в умовах денного стаціонару передбачає відвідування двічі – тричі на тиждень спеціалізованих відділень, що дає можливість проконсультуватися у фахівця, одержати необхідне медичне обслуговування, психологічну підтримку.

Найчастіше паліативне лікування здійснюється у домашніх умовах. У процес залучають родичів, навчених методам зняття болю, правилам догляду за онкохворим та особливостям його харчування. За станом хворого спостерігають медичні працівники, які можуть надати необхідну допомогу й пораду хворому та членам його родини.

Якщо симптоматичне лікування неможливо проводити в домашніх умовах, хворого можна помістити до хоспісу – спеціалізованої медичної установи, що надає допомогу невиліковним пацієнтам на кінцевому етапі їх життя. Підставами для госпіталізації до хоспісу є онкологічне захворювання на кінцевій стадії, больовий синдром, що неможливо усунути в домашніх умовах, соціально-психологічні показання. За хворими доглядають спеціально підготовлений персонал і родичі. Уся допомога спрямована на ліквідацію або зменшення больового синдрому, симптоматичне лікування й психологічну підтримку. За принципом індивідуального підходу кожному хворому створюють умови перебування, максимально наближені до домашніх.

Види паліативної допомоги. Усі методи лікування в онкології (хірургічний, хіміотерапію, променеви терапію та інші) можна застосовувати в рамках паліативного лікування. Хірургічний і променевий методи призначають обмежено, здебільшого в разі поширених злоякісних процесів унаслідок розвитку ускладнень.

Хірургічне лікування (паліативна хірургія). Паліативні оперативні втручання можна умовно поділити на дві групи:

1) циторедуктивні – операції, спрямовані на зменшення об'єму пухлини або видалення поодиноких віддалених метастазів. Такі втручання допомагають продовжити життя, запобігти серйозним ускладненням. Вони забезпечують кращий ефект від хіміо- та променевої терапії;

2) симптоматичні – операції, що усувають ускладнення, спричинені пухлиною (перев'язка судин під час кровотеч, накладення обхідних кишкових і біліодигестивних анастомозів, трахеостомія, гастростомія, колостомія при неоперабельних пухлинах). Мета операцій цього типу – відновлення життєво важливих функцій організму: дихання, кровообігу, відведення вмісту кишечника та ін. Їх найчастіше виконують у невідкладному й екстремому порядку.

Паліативна хіміотерапія. Останнім часом зросла роль хіміотерапії в забезпеченні контролю за симптомами, запобіганні ускладнень, продовженні

та покращанні якості життя хворим з інкурабельними формами раку. Паліативну хіміотерапію проводять при місцево- або віддалено поширених неоперабельних пухлинах зі свідомо нерадикальною метою. Важливою особливістю паліативної хіміотерапії є «нестандартність» мети лікування. Досягнення тимчасової ремісії, стабілізації або гальмування розвитку пухлинного процесу в такому разі достатньо, тому що саме зменшенням розмірів або призупиненням росту пухлини обумовлене зменшення клінічних проявів захворювання, а отже, покращання якості й тривалості життя хворого.

Особливості введення хіміопрепаратів із паліативною метою:

1) значна частина хворих ослаблені й не можуть перенести лікування комбінацією препаратів, тому найчастіше призначають один;

2) немає чіткої тривалості курсу лікування. Хіміопрепарати вводять до того часу, поки вони не перестануть діяти або не виникнуть побічні ефекти. У такому разі їх можна змінити;

3) якщо тяжкість стану не дозволяє проводити хіміотерапії спочатку призначають курси активного відновного лікування.

До основних принципів проведення хіміотерапії, що мають практичне значення, належать:

1) підбір препарату відповідно спектра його протипухлинної дії;

2) вибір оптимальної дози, режиму й способу застосування препарату, що забезпечує лікувальний ефект без незворотних побічних явищ;

3) урахування чинників, що потребують корекції доз і режимів, щоб уникнути тяжких ускладнень.

Важливим питанням хіміотерапії є вибір препаратів. У «паліативному режимі лікування» стандартна хіміотерапія не завжди підходить. Можливості лікування обумовлюють загальний стан хворого. Хворим у термінальному стані з великою пухлиною, значним порушенням функції життєво важливих органів хіміотерапія найімовірніше зашкодить, а не забезпечить полегшення. Під час попереднього оцінювання можливих ускладнень хіміотерапії насамперед важливо проаналізувати поточний стан органа або системи, на яку буде спрямований основний токсичний удар. У разі проведення паліативної хіміотерапії здебільшого необхідно коригувати стандартні режими хіміотерапії, підлаштовуючи їх до функціонального стану органів і систем, віку хворого, а також переносності лікування. Перевагу віддають препаратам та режимам із найменшою токсичністю. Зниження токсичності – одне з пріоритетних завдань, тому що хіміотерапія не повинна погіршувати якості життя.

Способи корекції режимів хіміотерапії:

1) редукція курсових доз хіміопрепаратів (аж до їх відміни);

- 2) поділ застосування різних хіміопрепаратів на різні дні;
- 3) поділ одnodенної дози хіміопрепарату на кілька днів;
- 4) продовження міжкурсних інтервалів лікування;
- 5) заміна препарату менш токсичним аналогом.

Незадовільний загальний стан хворих із неоперабельним і поширеним раком обмежує можливості паліативного лікування та нерідко є підставою для відмови від його проведення.

Паліативна променева терапія. Паліативну променеву терапію часто застосовують для боротьби із симптомами, такими як біль у кістках через метастази, здавлення спинного мозку й нервів, кровотеча, здавлення або перекриття просвіту органа великою пухлиною. Близько 34–50 % пацієнтам радіотерапію проводять саме з паліативної метою. Вона дозволяє покращити якість життя й знизити дози знеболювальних засобів. За даними досліджень, болезаспокійливий ефект у результаті первинного опромінення в 30 % випадків є повним, а в 50–80 % випадків – частковим.

Показання до паліативної променевої терапії:

- а) метастази в кістки;
- б) метастази в головний мозок;
- в) здавлювання або компресія спинного мозку;
- г) компресія порожнистої вени;
- г) закриття просвіту стравоходу й дихальних шляхів;
- д) припинення кровотечі;
- е) при пухлинах, якщо проведення спрямованої на повне вилікування терапії неможливе.

Ураховуючи відсутність завдання повністю знищити пухлину, можна застосовувати менші дози опромінення, тим самим знизивши ризик побічних ефектів. Курси лікування зазвичай нетривалі – від одного дня до двох тижнів. Терапію поділяють на частини або фракції. Під час її проведення додержуються гіпофракційних схем (за яких одноразова доза променевої терапії більша, ніж у разі звичайного фракціонування). Вибір дози опромінення залежить від прогнозу захворювання, розміщення опромінюваних тканин, загального стану хворого, супутніх захворювань, попереднього лікування.

Гормональна терапія. Це метод фармакологічного лікування гормонозалежних пухлин, мета якого – гальмування процесу росту новоутворення. Проте метод значно менш токсичний і спричиняє менше побічних явищ, ніж хіміотерапія. Його застосовують у рамках як паліативного лікування, так і протипухлинної терапії на ранніх стадіях хвороби.

Гормонозалежність – це поняття, що означає пухлини, в утворенні яких ключову роль відіграють гормони, тобто вони утворюються в тканинах, ріст і нормальний стан яких контролює один або кілька гормонів. До групи злоякісних гормонозалежних пухлин належать рак щитоподібної залози, грудей, яєчників, простати. Препарати, використовувані в гормонотерапії, мають різні механізми впливу. Зокрема, препарати, що пригнічують ріст злоякісних клітин, блокують клітинні рецептори. Інша група препаратів спрямована на припинення вироблення гормонів, що стимулюють ріст пухлини. Досить рідко застосовують метод гормональної гіперстимуляції, за якого хворому вводять високі дози гормональних препаратів, що знищують ракові клітини. Вартість гормонотерапії значно нижча від цитостатиків.

Групи препаратів для гормонотерапії:

- 1) андрогенні засоби (тестостерон, метилтестостерон);
- 2) естрогенні засоби (фосфестрол, діетилстильбестрол, поліестрадіолу фосфат, гексестрол);
- 3) гестагенні засоби (гестонорону капроат, медроксипрогестерон, мегестрол);
- 4) антагоністи естрогенів (тамоксифен, тореміфен);
- 5) антагоністи андрогенів (бікалутамід, флутамід, ципротерон);
- 6) гіпоталамічні чинники (бусерелін, гозерелін, лейпрорелін, трипторелін);
- 7) інгібітори ароматази (аміноглутетимід, анастрозол, ексеместан);
- 8) інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз (аміноглутетимід, мітотан);
- 9) глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон);
- 10) аналоги соматостатину (октреотид, ланреотид).

Імуноterapia. Імуноterapia – штучна стимуляція імунної системи, що покращає природну здатність систем організму боротися з пухлинними клітинами. Імуноterapia може бути активною, пасивною або гібридною (активною й пасивною). Активна імунотерапія стимулює імунну систему до знищення пухлинних клітин способом націлювання на пухлинні антигени. Пасивна імунотерапія підсилює протипухлинні реакції завдяки використанню моноклональних антитіл, лімфоцитів і цитокінів. На сьогодні доступні різні види імунотерапії: моноклональні антитіла, інгібітори контрольних точок, протиракові вакцини, імуномодулятори, клітинна імунотерапія.

Боротьба з болем. Оскільки одним із найважливіших симптомів раку вважають біль, адекватне знеболювання – одне з найважливіших завдань паліативної терапії. Мета лікування – настільки полегшити біль онкохворого, щоб в останні місяці й дні його життя він не відчував надмірних страждань.

Доведено, що лікарські засоби ефективні у 80 % пацієнтів. У разі їх правильного застосування (кожен хворий отримує адекватну дозу потрібного йому препарату через правильно вибрані інтервали часу). Для знеболювання використовують препарати, режим, дозування й схему застосування яких визначає лікар відповідно до стану хворого та вираженості больового синдрому.

Принципи адекватного знеболення:

1) дозу анагетіку підбирають індивідуально залежно від інтенсивності й характеру болю, щоб усунути або значно його полегшити;

2) анагетіки призначають суворо «за годинами», вводючи чергову дозу препарату до припинення дії попередньої;

3) анагетіки застосовують «по висхідній», тобто від максимальної дози слабо діючого опіюїду до мінімальної дози сильнодіючого.

Під час підбору хворому анагетіку та його початкової дози варто враховувати загальний стан, вік, ступінь виснаження, інтенсивність болю, застосування в минулому знеболювальних засобів та їх ефективність, стан функції печінки, нирок.

Препарати, використовувані для системної фармакотерапії болю, поділяють на три категорії: неопіюїдні анагетіки, опіюїдні анагетіки та ад'ювантні препарати. За рекомендацією ВООЗ, для лікування хронічного болю застосовують анагетіки за триступеневої схемою – «аналгетичну драбину». Метод полягає в послідовному застосуванні анагетиків зростаючої сили дії в поєднанні з ад'ювантними засобами збільшення інтенсивності болю.

У разі слабого болю (1-го ступеня) рекомендовано призначати неопіюїдний анагетик (парацетамол і/або нестероїдні протизапальні засоби). Після наростання болю до помірного (2-го ступеня) переходять до слабких опіюїдів – кодеїну або трамадолу, в разі вираженого болю (3-го ступеня) – сильнодіючі опіюїди (промедол, бупренорфін, морфін).

Останніми роками широко використовують багато нових препаратів із кращими властивостями, зокрема, для пролонгування анагетичної дії. На всіх щаблях знеболювання анагетіки можуть поєднуватися з ад'ювантними засобами: кортикостероїдами, антидепресантами, транквілізаторами та ін.

Нудота та блювання. Спостерігаються в 40 % онкохворих. Причинами можуть бути інтоксикація, порушення прохідності шлунково-кишкового тракту, хіміотерапія, біохімічний дисбаланс, психогенні фактори. Нудота й блювання можуть бути настільки болісними, що потребують призначення тривалого лікування.

Периферичний механізм блювання пов'язаний із подразненням інтерорецепторів шлунка пухлиною, що росте, механічним розширенням

шлунка при пілоростенозі й механічній кишковій непрохідності, подразненні очеревини внаслідок канцероматозу.

Центральні механізми виникнення блювання у хворих із поширеним злоякісним процесом пов'язані з ендогенною інтоксикацією, зумовленою впливом продуктів розпаду пухлини, особливо на тлі пригніченої антитоксичної функції печінки та недостатності видільної функції нирок. Іноді причиною центрального блювання є розвиток внутрішньочерепних пухлин або наявність метастазів. Об'ємний процес у головному мозку призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску, спричиняючи блювання.

Лікування нудоти та блювання:

1) відновлення прохідності шлунково-кишкового тракту: накладення обхідних анастомозів, ліквідація копростазу, виведення асцитичної рідини;

2) корекція біохімічного дисбалансу: усунення уремії, гіперкальціємії, дегідратації, дезінтоксикаційна й протизапальна терапія;

3) зниження внутрішньочерепного тиску (манітол, фуросемід);

4) седативні засоби (барбітал, фенобарбітал, барбаміл), броміди, препарати валеріани;

5) транквілізатори (діазепам, тазепам, еленіум);

6) протиблювотні препарати (галоперидол, метоклопрамід, мотиліум, зофран).

Постійне виснажливе блювання в онкологічних хворих призводить до значних порушень, пов'язаних зі зневодненням, втратою електролітів. Гіпонатріємія та гіпохлоргідрія різко погіршують загальний стан хворого аж до розвитку гіпохлоремічної коми. Першими клінічними ознаками гіпохлоргідрії й гіпонатріємії є м'язова слабкість і головний біль. Характерна сухість язика, гіпертермія, задишка, тахікардія, гіпотонія. Результатом дегідратації може бути розвиток олігурії та анурії. Лабораторно – лейкоцитоз, підвищення гематокриту, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремія, підвищення рівня сечовини.

Лікування полягає насамперед у терміновому введенні 30–40 мл 10 % розчину хлориду натрію, потім необхідне крапельне введення розчинів Рінгера, 5 % глюкози, 4 % бікарбонату натрію.

Запор, діарея. Досить часто онкологічні хворі зазначають схильність до запорів. Останні часто є ускладненням унаслідок приймання аналгетиків, що містять кодеїн і морфін. Рекомендовані збільшене споживання рідини, волокнистої їжі (фруктів, зелених овочів, натуральних соків), приймання вазелінового масла та оливкової олії для пом'якшення кишкового вмісту. Перевагу віддають застосуванню ректальних свічок. Пероральні проносні засоби варто призначати обережно. Лише в разі повної впевненості, що

шлунково-кишковий тракт не залучений до пухлинного процесу, можна застосовувати контактні «стимулювальні» проносні. За відсутності протипоказань призначають клізми.

Діарея може бути як ускладненням протипухлинного лікування, променевого уражень тонкої кишки, оперативних втручань, що призводять до порушення всмоктування води з кишечника, так і проявом дисбактеріозу внаслідок медикаментозної терапії. Лікування діареї починають із дієтичного харчування. Дієта повинна бути калорійною, механічно й хімічно індиферентною, з достатньою кількістю білка та вітамінів. У раціон потрібно включати молочні й м'ясні продукти. Призначають чай із ромашки, відвар трави звіробою. Застосовують адсорбенти, в'язучі неспецифічні засоби. У разі розвитку дисбактеріозу кишечника показані пробіотики.

Анорексія, кахексія. Анорексія (зниження апетиту) може бути наслідком пухлинної інтоксикації, накопичення в організмі недоокиснених продуктів (молочної кислоти, кетонів), прямого впливу токсинів і продуктів розпаду пухлини на відповідний центр головного мозку, змін нюху та смаку, а також психологічних факторів. Анорексія супроводжує пухлинні ураження шлунка або центральної нервової системи, розвивається при ендогенній інтоксикації, уремії, порушенні функції печінки, внаслідок використання цитостатиків, наркотичних анагетиків, барбітуратів.

Для лікування стимулюють апетит за допомогою трав полину й золототисячника, смакових добавок (м'яти, імбиру, гвоздики, ванілі, мускатного горіха, перцю, гірчиці), кислот (натурального шлункового соку, квасу, кисломолочних продуктів, маринованих овочів).

Кажексія – загальне виснаження організму внаслідок розвитку злоякісної пухлини. Її основним проявом є значний дефіцит маси тіла. Кажексія часто спостерігається в поєднанні з анорексією, тому варто говорити про синдром «кажексія – анорексія». Вираженість кажексії не корелює зі стадією захворювання або кількістю споживаної їжі та може розвиватися до встановлення діагнозу, іноді в разі невеликих розмірів первинної пухлини. Основною причиною виснаження є порушення обміну речовин в організмі. Розвиток злоякісного процесу призводить до змін метаболізму на користь розвитку пухлини. Інша причина кажексії – виділення в кровотік продуктів розпаду пухлини й отруєння організму. Наростаюча інтоксикація призводить до зменшення у хворого апетиту аж до його повного зникнення. У хворих на рак шлунка, стравоходу, ротової порожнини, кишечника причиною кажексії стає обструкція шлунково-кишкового тракту, що призводить до порушення засвоєння їжі, а часом робить сам акт приймання їжі утрудненим або неможливим. Значну роль у розвитку кажексії відіграють хіміотерапія та

променева терапія, що приводять до розпаду пухлин і пов'язаних із ним метаболічних зрушень в організмі. Серед інших причин кахексії – больовий синдром, порушення функції органів, депресивний стан пацієнта, зміна смакових відчуттів, нюху та ін.

Лікувальна тактика повинна передбачати усунення причин порушень. У разі неможливості забезпечення повноцінного харчування природним способом забезпечують парентеральне харчування. Частина симптоматичних заходів – уведення анаболічних препаратів, вітамінів і біологічних стимуляторів. Об'єктивними показниками ефективності лікування є нормалізація рівня альбуміну в сироватці крові, позитивний баланс азоту, покращання самопочуття та збільшення ваги хворих.

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність нерідко супроводжує злоякісний процес на різних етапах розвитку хвороби, особливо, в її термінальній стадії. Порушення функції нирок може бути наслідком заміщення пухлиною паренхіми нирок, обструкції сечовивідних шляхів, впливу продуктів метаболізму злоякісної пухлини, а також ускладненням цитостатичної та променевої терапії. Ниркова недостатність призводить до накопичення в крові кінцевих продуктів азотного обміну з прогресивним розвитком нефротичного синдрому. Лікування полягає в парентеральному введенні 2,5–3 л рідини (5 % глюкози, глюкозо-новокаїнової суміші, розчину Рінгера, бікарбонату натрію), вітамінів С, В6, АТФ, кокарбоксілази, серцевих глікозидів, сечогінних, корекції мікроциркуляції.

Печінкова недостатність. Характеризується порушеннями функції печінки різного ступеня вираженості (від легкого до тяжкого – печінкової коми) внаслідок гострого або хронічного ураження її паренхіми. Причини: первинний рак печінки, метастази в печінку, цитостатична терапія. Ураження печінки призводить до подальшого порушення діяльності майже всіх органів, потім виникають зміни гемодинаміки з порушенням тканинної перфузії, розвивається метаболічний ацидоз і зрештою поліорганна недостатність. Симптоматичні прояви хвороби залежать від стадії. Спочатку у хворого знижується апетит, виникають слабкість, нудота, з'являються емоційні розлади. Потім розвивається жовтяниця, розлади травлення, асцит, набряки. Порушення обмінних процесів в організмі призводить до дистрофічних змін внутрішніх органів. Кінцевою стадією є печінкова кома.

У крові збільшується рівень залишкового азоту та аміаку, ЛДГ, трансаміназ, лужної фосфатази, альфа-фетопротеїну. Спостерігаються гіпопротеїнемія, гіпербілірубінемія.

Печінкову недостатність на тлі первинного раку печінки або метастазів у печінку майже неможливо коригувати симптоматичною терапією. Для

детоксикації призначають приймання проносних, що очищають кишечник і запобігають усмоктуванню токсичних продуктів, інфузію препаратів, що зв'язують токсичні речовини, проводять штучну гемодилуцію й форсований діурез, застосовують методи гемосорбції та лімфосорбції. Хворим показане введення антигістамінних засобів, інгібіторів протеолітичних ферментів, препаратів, що покращають функціонування системи дихання, кровообігу, нирок. Як допоміжна терапія – інгаляції кисню для боротьби з гіпоксією.

Психоемоційні порушення. Онкологічний діагноз – тяжке емоційне випробування для хворого, тому корекція психоемоційних порушень є важливим завданням симптоматичної терапії. Психологічна підтримка необхідна будь-якій людині, якій діагностували рак. Проте хворі, які одержують паліативне лікування потребують її особливо гостро, інколи необхідна консультація психотерапевта. Під час психотерапії варто враховувати особливості відносин між хворим і лікарем та пам'ятати, що онкологічні хворі з поширеними стадіями хвороби особливо чутливі.

У пацієнтів із поширеним злоякісним процесом найчастіше психогенні реакції виявляються тривожно-депресивним синдромом, що характеризується хвилюванням, страхом, відчуттям безнадійності, думками про смерть. Зазначені симптоми потребують специфічного лікування. У разі розвитку тривожного компонента та розладів сну показане призначення седуксену, еленіуму, тизерцину, а в разі психомоторного збудження – галоперидолу, аміназину.

При астенодепресивному синдромі спостерігається пригніченість, приреченість, слізливість, що суміщаються з виснаженням, нездатністю до фізичного навантаження. Хворих турбують постійний головний біль, безсоння, загальна слабкість. У такому разі показане застосування препаратів антидепресивної ряду, стимулювальних препаратів (амітриптиліну, меліпраміну, хлорацизину).

Серед психогенних порушень доцільно виділити інтоксикаційні психози. Вони пов'язані з ускладненнями основного захворювання, наслідками хіміо- й променевої терапії. На термінальних стадіях сама пухлина та її метастази обумовлюють інтоксикацію продуктами розпаду, що впливає на психіку хворих. Вони пригнічені, загальмовані, спостерігаються стан приреченості, апатія. Лікування психозу полягає в призначенні дезінтоксикаційної терапії, транквілізаторів, антидепресантів.

Останні дні життя хворого. Це період, упродовж якого день за днем настає погіршення. Хворий прикутий до ліжка, спостерігаються тривала сонливість, періодична дезорієнтація, відсутність апетиту (п'є та їсть дуже мало або взагалі нічого). Основними симптомами є гучне вологе дихання,

дизуричні розлади, занепокоєння й можливе збудження, біль, кашель, задишка, нудота та блювання, пітливість, сплутаність свідомості.

Медикаментозна підтримка в ці дні полягає у використанні знеболювальних, протиблювотних, заспокійливих, антихолінергічних препаратів.

Список використаної літератури

1. Рак в Україні, 2018–2019 р. : бюлетень Національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. Київ, 2020. № 21. 104 с.
2. Думанський Ю. В., Бондарь В. Г., Антіпова С. В. Онкологія: вибрані лекції з клінічної онкології. Луганськ : ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. 560 с.
3. Liang H., Fan J. H., Qiao Y. L. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):33–41. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093
4. Wang J., Zhao L., Yan H., Che J. J., Huihui L., Jun W., et al. A metaanalysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One.* 2016;11(7): e0159140. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159140>.
5. Chen T. T., Cheng H. W., Chen X. D., Yuan Z. Y., Yang X. R., Zhuang M. Q., et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2015. DOI: 10.1038/srep16038
6. Choi Y., Song S., Song Y., Lee J. E. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:1020-9. DOI: 10.3748/wjg.v19.i7.1020
7. Trakatelli M., Morton C., Nagore E., Ulrich C., Del Marmol V., Peris K., et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312-29. DOI: 10.1684/ejd.2014.2271.
8. Sekulic A., Migden M., Oro A., Dirix L., Lewis K., Hainsworth J., et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
9. Lipson E. J., Lilo M. T., Ogurtsova A., Esandrio J., Xu H., Brothers P., et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017;5:23. DOI: 10.1186/s40425-017-0228-3.
10. Basset-Seguín N., Hauschild A., Kunstfeld R., Grob J., Dréno B., Mortier L., et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017;86:334-48. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.
11. Renehan A. G., Tyson M., Egger M., Heller R. F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
12. Nakamura K., Nagata C., Wada K., Tamai Y., Tsuji M., Takatsukaet N., et al. Cigarette smoking and other lifestyle factors in relation to the risk of pancreatic

- cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:225–31. URL: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq185>.
13. Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Мясоєдов С. Д., Сорокін Б. В. Рак шлунка. Сучасний стан захворюваності, діагностики та лікування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;1(142):62-7.
 14. Callahan M., Bendell J., Chan E. Phase I/II, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) as monotherapy or combined with ipilimumab advanced or metastatic solid tumor. *J Clin Oncol*. 2014;32:5.
 15. Curran M. A., Montalvo W., Yagita H. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4275-80. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
 16. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384(9948):1109-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
 17. Поддубная И. В., редактор. Онкология : Справочник практического врача. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 768 с.
 18. Radbruch L., Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Part 1. *European journal of palliative care*. 2009;16(6):278-89.
 19. Radbruch L., Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Part 2. *European journal of palliative care*. 2010;17(1):22-33.
 20. Про організацію паліативної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України від 21.01.2013 р. № 41.
 21. The IAHPC Manual of Palliative Care 3rd Edition [Internet]. Derek Doyle, IAHPC Press; 2013 [updated 2013 June 15; cited 2013 Nov 5]. Available from: <http://hospicecare.com/about-iahpc/publications/manual-of-palliative-care/>.
 22. Новикова Г. А., Куликова Е. П. Паллиативная медицинская помощь в онкологии : учебник. Москва : Рос. ассоц. паллиатив. Медицины ; 2016. 351 с.
 23. Ascierto P., McArthur G., Dreno B., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomoet A. M., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
 24. Ljungberg B., Cowan C., Hanbury D. C., Hora M., Kuczyk M. A., Merseburger A. S., et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol*. 2010;58(3):398-406. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.032.

25. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. Epub 2015 Jan 21.
26. Motzer R. J., Jonasch E., Agarwal N., Beard C., Bhayani S., Bolger G. B., et al. NCCN Guideline. Kidney cancer. Version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151-9. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0022
27. Komanduri S., Deprez P. H., Atasoy A., Hofmann G., Pokieser P., Ba-Ssalamah A., et al. Barrett's esophagus: treatments of adenocarcinomas I. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2011;1232:248-64. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06055.x
28. Verhage R. J., Hazebroek E. J., Boone J., van Hillegersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Chirurgica.* 2009;64(2):135-46.
29. Leiter U., Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer — the role of sunlight. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 624: 89–103. DOI: 10.1007/978-0-387-77574-6_8.
30. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J. Surg.* 2007;31:1960–5. DOI: 10.1007/s00268-007-9185-1.
31. Armand P., Engert A., Younes A., Fanale M., Santoro A., Zinzani P. L., et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428-1439. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
32. Johnson P., Federico M., Kirkwood A., Fosså A., Berkahn L., Carellaet A., et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093
33. Barry T. S., Jaffe E. S., Sorbara L., Raffeld M., Pittaluga S. Peripheral T- cell lymphomas expressing CD30 and CD15. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(12):1513-22. DOI: 10.1097/00000478-200312000-00003.
34. Behringer K., Goergen H., Hitz F., Zijlstra O. M., Greil R., Markova J., et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open- label, randomised, non- inferiority trial. *Lancet.* 2015;385:1418-1427. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0. Epub 2014 Dec 22.
35. Meyer R. M., Gospodarowicz M. K., Connors J. M., Pearcey O. G., Wells W. A., Winteret J. N., et al. ABVD alone versus radiation- based therapy in limited- stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366: 399- 408. DOI: 10.1056/NEJMoa1111961. Epub 2011 Dec 11.
36. Skoetz N., Will A., Monsef I., Brillant C., Engert A., von Tresckow B. Comparison of first- line chemotherapy including escalated BEACOPP versus

- chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD007941.
37. Shi X., Liu R., Basolo F., Giannini R., Shen X., Teng D., et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):264-74. DOI: 10.1210/jc.2015-2917. Epub 2015 Nov 3.
 38. Amin M. B., Greene F. L., Edge S. B., Compton C. C., Gershenwald J. E., Brookland R. K., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. DOI: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17.
 39. Paner G. P., Stadler W. M., Hansel D. E., Montironi R., Lin D. W., Amin M. B. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018;73(4):560-569. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.018. Epub 2018 Jan 9.
 40. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62. DOI: 10.1677/erc.1.0978.
 41. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. American Cancer Society website. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>. Published 2016. Accessed June 27, 2017.
 42. Ogilvie G. S., Krajden M., van Niekerk D., Smith A. W., Cook D., Ceballos K., et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(2):440-8. DOI:10.1002/ijc.30454
 43. Rijkaart D. C., Berkhof J., Rozendaal L., Kemenade F., Bulkman N., Heideman D., et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0.
 44. Scheffler M., Schultheis A., Teixido C., Michels S., Morales-Espinosa D., Viteri S., et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget.* 2015;6(12):10577-85. DOI: 10.18632/oncotarget.3387.
 45. Chang J. TH., Lee Y. M., Huang R. S. The impact of the cancer genome atlas on lung cancer. *Transl Res.* 2015;166(6):568-85. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.001. Epub 2015 Aug 10.

46. Powell H. A., Iyen-Omofoman B., Hubbard R. B., Baldwin D. R., Tata L. J. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest*. 2013;143(1):123-129. DOI: 10.1378/chest.12-1068.
47. Sisti J., Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? *Int J Cancer*. 2012;131(2):265-75. DOI: 10.1002/ijc.27477. Epub 2012 Mar 27.
48. American Cancer Society Key Statistics for Lung Cancer. [Accessed April 29, 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>.
49. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J., et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13.
50. Peng T. R., Tsai F. P., Wu T. W. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol*. 2017;49:85–94. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.019.
51. Pillai R. N., Behera M., Owonikoko T. K., Kamphorst A. O., Pakkala S., Belani C. P., et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. DOI: 10.1002/cncr.31043. Epub 2017 Sep 28.
52. Hanna N., Johnson D., Temin S., Baker S. Jr., Brahmer J., Ellis P. M., et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484-3515. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.6065. Epub 2017 Aug 14.
53. Mao Y., Yang D., He J., Krasna M. J. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):439-45. DOI: 10.1016/j.soc.2016.02.001.
54. Hirsch F. R., Scagliotti G. V., Mulshine J. L., Kwon R., Curran W. J. Jr, Wu Y. L., Paz-Ares L. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389(10066):299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8. Epub 2016 Aug 27.
55. Villalobos P., Wistuba I. I. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):13-29. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.08.006.
56. Sia D., Villanueva A., Friedman S. L., Llovet J. M. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):745-761. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048. Epub 2016 Dec 30.
57. Liu C. Y., Chen K. F., Chen P. J. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9) DOI: 10.1101/cshperspect.a021535.

58. Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. *Med Monatsschr Pharm.* 2017;40(2):55-64.
59. Merino Bonilla J. A., Torres Tabanera M., Ros Mendoza L. H. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia.* 2017;59(5):368-379. DOI: 10.1016/j.rx.2017.06.003. Epub 2017 Jul 14.
60. Winters S., Martin C., Murphy D., Shokar N. K. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1-32. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002. Epub 2017 Oct 10.
61. Coughlin S. S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:9-29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_2.
62. Tan T. J., Chan J. J., Kamis S., Dent R. A. What is the role of immunotherapy in breast cancer? *Chin Clin Oncol.* 2018;7(2):13. DOI: 10.21037/cco.2018.04.01.

Навчальне видання

**Москаленко Юлія Василівна,
Винниченко Ігор Олександрович,
Москаленко Роман Андрійович та ін.**

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

За редакцією Ю. В. Москаленко

Художнє оформлення обкладинки Р. А. Москаленка
Редактор О. В. Федяй
Комп'ютерне верстання Ю. В. Москаленко

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 24,65. Обл.-вид. арк. 19,95. Тираж 300 пр. Зам. № .

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.