
Содержание

	Сокращения и единицы измерения	9
	Авторы	14
	Предисловие	19
	Несерьезные советы ученым	22
	От автора	25
	I	
	Общие вопросы	
Б. Ловитц, Д. Касчиато	1 Введение в онкологию	
	Общие положения	29
	Молекулярная биология опухолей	46
Ч. Дивджи, С. Ларсон	2 Медицинская радиология	60
Р. Паркер	3 Лучевая терапия	83
Д. Касчиато	4 Химиотерапия	
	Основы химиотерапии	90
	Противоопухолевые средства	98
Э. Проммер, Д. Касчиато	5 Симптоматическое лечение и уход	159
Б. Ловитц, Д. Касчиато	6 Общение с больным и его близкими	199
	II	
	Солидные опухоли	
Р. Паркер, Д. Райс, Д. Касчиато	7 Опухоли головы и шеи	215
М. Эдельман, Д. Гандара	8 Рак легкого	249
С. Альбертс, Р. Гольдберг	9 Опухоли органов пищеварения	
	Рак пищевода	270
	Рак желудка	276
	Рак толстой кишки	284
	Рак заднепроеходного канала	302
	Рак поджелудочной железы	306
	Опухоли печени	313

	Рак желчного пузыря	322
	Рак внепеченочных желчных протоков	325
	Рак фатерова соска	328
	10	
Б. Бокс, К. Рассел	Рак молочной железы	332
	11	
С. Мемарзаде, Р. Фариас-Эйснер, Дж. Берек	Злокачественные опухоли женских половых органов	
	Общие сведения	356
	Рак шейки матки	361
	Рак тела матки	369
	Рак влагалища	376
	Опухоли вульвы	380
	Злокачественные опухоли яичников	384
	Трофобластическая болезнь	396
	12	
Л. Эйнгорн	Опухоли яичка	404
	13	
А. Зисман, А. Бельдегун, Р. Фиглин	Опухоли мочевых путей	
	Опухоли почки	415
	Рак мочевого пузыря	424
	Рак предстательной железы	433
	Рак полового члена	443
	Рак мочеиспускательного канала	446
	14	
Л. Де Анжелис	Опухоли ЦНС	449
	15	
Х. Карлсон	Гормонально-активные опухоли	464
	16	
Р. Вагнер-младший, Д. Касчиато	Опухоли кожи	
	Рак кожи	491
	Меланома	496
	Саркома Капоши	507
	17	
Ч. Форшер, Д. Касчиато	Саркомы	510
	18	
К. Хурвитц	Злокачественные новообразования у детей	
	Заболеваемость. Лейкозы и лимфомы	527
	Опухоли ЦНС	529
	Нейробластома	530
	Нефробластома (опухоль Вильмса)	532
	Рабдомиосаркома	534
	Саркома Юинга и примитивные нейроэкто-дермальные опухоли (группа саркомы Юинга)	536
	Ретинобластома	538

Д. Касчиато, Б. Ловитц	19 Редкие опухоли	541
Д. Касчиато	20 Метастазы из невыявленного первичного очага	551
	III Гемобластозы	
Х. Эммануилидес, Д. Касчиато	21 Лимфогранулематоз и лимфомы Обследование при подозрении на лимфогранулематоз и лимфому Лимфогранулематоз Лимфомы	569 575 592
Дж. Беренсон, Д. Касчиато	22 Моноклональные гаммапатии	623
К. Фун, Д. Касчиато	23 Хронические лейкозы Хронический лимфолейкоз Волосатоклеточный лейкоз Хронический миелолейкоз Хронический миеломоноцитарный лейкоз	652 660 662 670
Д. Касчиато	24 Миелопролиферативные заболевания Общая характеристика Эритремия Тромбоцитемия Сублейкемический миелоз Гиперэозинофильный синдром и эозинофильный лейкоз	673 679 685 689 692
Д. Касчиато, М. Агха, К. Фун	25 Острые лейкозы и миелодиспластические синдромы Острые лейкозы Миелодиспластические синдромы	697 715
	IV Осложнения	
М. Мотт-Смит, Л. Столберг	26 Половая жизнь и беременность	725
Х. Карлсон	27 Метаболические осложнения	738
Р. Вагнер-младший, Д. Касчиато	28 Поражение кожи	763
Э. Проммер, Д. Касчиато	29 Поражение органов грудной полости	776

Э. Проммер, Д. Касчиато	30 Поражение органов брюшной полости	798
А. Кумар, Д. Натсон	31 Поражение почек	813
Л. Де Анжелис	32 Неврологические осложнения	824
Г. Чански, Д. Касчиато	33 Поражение костей и суставов	846
Д. Касчиато	34 Гематологические осложнения	
	Увеличение числа форменных элементов	865
	Уменьшение числа форменных элементов	870
	Коагулопатии	886
Л. Джордж	35 Инфекционные осложнения	894
А. Ливайн	36 Опухоли у больных СПИДом	927
	Приложения	
	А. Цитогенетическая номенклатура	937
	Б. Побочные действия противоопухолевых средств	939
Д. Касчиато, Г. Месслер, Р. Брайнс	В. Опухолевые маркеры	950
	Г. Схемы химиотерапии лимфогранулематоза и лимфом	979
	Д. Шкалы функциональной активности	990
	Е. Номограмма для определения площади поверхности тела у взрослых	991
	Международные и торговые названия лекарственных средств	992
	Предметный указатель	1019

8

Рак легкого

М. Эдельман, Д. Гандара

I. Этиология и распространенность

А. Заболеваемость. Рак легкого — самая частая злокачественная опухоль (не считая рака кожи), он обуславливает около трети всех смертей от злокачественных новообразований (первое место как у мужчин, так и у женщин). В США заболеваемость составляет 172 000 случаев в год; у мужчин она снижается, но у женщин продолжает расти. Большую тревогу вызывают участвовавшие случаи немелкоклеточного рака легкого у сравнительно молодых некурящих женщин.

Б. Этиология

1. **Курение** сигарет служит причиной 85—90% случаев рака легкого, курильщики заболевают в 30 раз чаще некурящих. Курение сигар и трубки удваивает риск рака легкого. При пассивном курении риск рака легких возрастает в 1,5 раза, однако по сравнению с активным курением фактический риск невелик, поскольку активные курильщики болеют раком легкого в 20 раз чаще, чем пассивные.
 - а. Риск заболеть зависит от общего числа выкуренных сигарет, выражаемого в пачко-годах. Смертность от рака легкого начинает заметно возрастать после 10 пачко-лет. Среди людей, выкуривающих более 2 пачек в день, от рака легкого умирает каждый седьмой.
 - б. После отказа от курения риск рака легкого постоянно уменьшается, через 15 лет он приближается к риску для некурящих (но не достигает его), если человек курил менее 20 лет. По мере того как многие американцы бросают курить, среди больных раком легкого возрастает доля бывших курильщиков.
 - в. Курение повышает риск всех основных гистологических типов рака легкого. Некоторые аденокарциномы, особенно у женщин, не связаны с курением.
2. **Асбест** — фактор риска мезотелиомы, но он повышает риск и рака легкого, особенно у курильщиков — дополнительно в 3 раза (таким образом, у курильщиков, работающих с асбестом, риск возрастает в 90 раз).
3. **Радиоактивное излучение** повышает риск мелкоклеточного рака легкого как у курильщиков, так и у некурящих. До 6% случаев рака легкого связывают с радоном.
4. **Другие вещества** — соединения мышьяка, никеля, хрома, хлорметилвый эфир, загрязнители воздуха — также способствуют развитию рака легкого.

5. **Рак легкого** служит фактором риска второго рака легкого, как синхронного, так и метасинхронного. Опухоли головы и шеи и рак пищевода также сопряжены с повышенным риском рака легкого, так как табачный дым одновременно действует на слизистые этих органов (эффект опухолевого поля).
6. **Болезни легких** (пневмоклероз, ХОЗЛ) также повышают риск рака.

II. Патологическая анатомия и течение

А. Мелкоклеточный рак (15% случаев рака легкого). Раньше выделяли его варианты — овсяноклеточный рак и рак из клеток промежуточного типа (веретенообразных, полигональных и лимфоцитоподобных), — но их естественное течение идентично.

1. **Локализация.** В 95% случаев опухоль расположена центрально.
2. **Естественное течение.** Характерна диссеминация уже к моменту постановки диагноза. Быстрое ухудшение состояния при объемном образовании в грудной клетке часто бывает вызвано мелкоклеточным раком легкого.
 - а. **Отдаленные метастазы** обычно появляются в головном мозге, костном мозге, печени, часто бывает плевральный выпот.
 - б. **Рецидив** после химио- и лучевой терапии возможен как в месте первоначального поражения, так и в виде новых очагов.
3. **Паранеопластические синдромы** включают гиперсекрецию АДГ (чаще всего), повышение свертываемости крови (реже), эктопический синдром Кушинга (при секреции опухолью АКТГ еще реже). Бывает также синдром Итона—Ламберта, крайне редкий при других опухолях. Гиперкальциемия нехарактерна, даже при множественных метастазах в кости.

Б. Немелкоклеточный рак (85% случаев рака легкого). В эту группу ввиду сходства клинической картины и лечения объединяют аденокарциному, плоскоклеточный и крупноклеточный рак.

1. **Плоскоклеточный рак** (20—25% случаев немелкоклеточного рака)
 - а. **Локализация.** Считалось, что плоскоклеточному раку свойственна центральная локализация, а аденокарциноме — периферическая. Более поздние работы показывают, что сейчас рентгенологическая картина при этих опухолях сходная.
 - б. **Течение.** По сравнению с другими гистологическими типами плоскоклеточный рак легкого дольше остается локализованным и чаще дает местные рецидивы после операции или лучевой терапии.
 - в. **Паранеопластические синдромы.** Чаще других возникает гиперкальциемия (из-за секреции ПТГ-подобного пептида), бывают также нейтрофильный лейкоцитоз (иногда в сочетании с гиперкальциемией), гипертрофическая остеоартропатия, артрит, повышение свертываемости крови.
2. **Аденокарцинома** (50—60% случаев немелкоклеточного рака) — основной тип рака легкого у некурящих, особенно у молодых

женщин. Тем не менее большинство случаев обусловлено курением. В последние годы заболеваемость аденокарциномой легкого возросла.

- а. Локализация.** Аденокарцинома чаще, чем плоскоклеточный рак, выявляется в виде периферической круглой тени в легком.
 - б. Течение.** Более чем у половины больных при такой клинической картине находят метастазы в регионарные лимфоузлы. Аденокарцинома и крупноклеточный рак имеют сходное течение: типично обширное гематогенное метастазирование с поражением костей, печени, головного мозга.
 - в. Паранеопластические синдромы:** гипертрофическая остеоартропатия, повышение свертываемости крови, гиперкальциемия (за счет секреции ПТГ-подобного пептида или цитокинов), гинекомастия (при крупноклеточном раке).
 - г. Бронхиолоальвеолярный рак** — вариант аденокарциномы, отличный от нее по морфологии, биологическим свойствам, эпидемиологии, клинической картине и лечению. Для чистого бронхиолоальвеолярного рака характерно распространение по бронхиолам без признаков инвазии. Рентгенография и КТ выявляют затемнения в легочной ткани, нередко множественные. Чаще болеют молодые некурящие женщины; по ряду сообщений, опухоль более чувствительна к gefитинибу (ингибитору тирозинкиназы), чем другие типы рака легкого.
- 3. Крупноклеточный рак и немелкоклеточный рак без дополнительного уточнения** составляют остальные случаи. В последние годы для постановки диагноза все чаще прибегают к пункции, что затрудняет определение гистологического типа опухоли.
- В. Редкие опухоли легких**
- 1. Карциноид** может проявляться обструкцией дыхательных путей, эктопической секрецией АКТГ или карциноидным синдромом (гл. 15, п. II).
 - 2. Аденокистозный рак (цилиндрома)** отличается местным инвазивным ростом. Характерны местные рецидивы, хотя возможны также метастазы в легкие и другие органы (гл. 19, п. VI).
 - 3. Карциносаркома** — обычно крупная опухоль, склонная к местному росту. Она чаще других опухолей легких бывает операбельной.
 - 4. Мезотелиома** может развиваться из плевры, брюшины и влагалищной оболочки яичка. Патогенез связан с действием асбеста, и если больной когда-либо работал с ним, есть все основания считать, что это и послужило причиной болезни.
 - а. Морфология.** Выделяют эпителиоидный, фиброзный и смешанный типы. Первый напоминает аденокарциному, и уточнить диагноз помогает окрашивание на муцин (при мезотелиоме результат отрицательный) и гиалуроновую кислоту (мезотелиома перестает окрашиваться после обработки гиалуронидазой).

- б. Течение.** Обычно опухоль растет диффузно, быстро распространяясь по плевре и охватывая легкое. Возможен мультицентрический рост с инвазией легкого. Отдаленные метастазы нехарактерны и обычно возникают поздно. При фиброзном типе бывают метастазы в печень, кости, головной мозг.

III. Диагностика. Диагностический поиск должен быть последовательным и вести к постановке точного диагноза и стадии. Если рак легкого заподозрен по клинической картине (см. ниже), назначают ряд первоначальных лабораторных и рентгенологических исследований. Их цель — морфологическая верификация диагноза, после чего определяется последующий объем диагностических и лечебных мероприятий.

В случае немелкоклеточного рака дальнейшее обследование должно быть направлено на выбор метода лечения (операция, облучение или химиотерапия). Раньше основой лечения была операция, она и сейчас остается методом выбора при ранних (I и II) стадиях. Соответственно, задача обследования — определить операбельность опухоли (возможность ее удаления без опухолевых клеток по краям резекции) и способность больного перенести операцию.

Крайне важно четко представлять себе отдаленные результаты хирургического лечения при данной стадии заболевания. Если речь об операции не идет, следует решить, можно ли использовать другой вариант радикального лечения (сочетание химио- и лучевой терапии). Если диагностирован мелкоклеточный рак, дальнейшее обследование призвано уточнить стадию (ранняя или поздняя), поскольку от этого зависят лечение и прогноз. Лечение основано на химиотерапии и может включать лучевую терапию, к операции прибегают лишь в отдельных случаях.

A. Клиническая картина

- 1. Анамнез.** О раке легкого может говорить появление у курильщика кашля (или изменение его характера), одышки, охриплости, кровохарканья, затянувшейся пневмонии, боль в груди, а также потеря аппетита, похудание, проявления паранеопластических синдромов. Эти симптомы часто побуждают больного отказаться от курения как раз перед постановкой диагноза.
 - а.** Периферический рак верхней доли легкого может вызывать синдром Панкоста (парестезия и слабость в руке), а также синдром Горнера (птоз, миоз и ангидроз из-за поражения шейных симпатических волокон).
 - б.** Признаки метастазов включают боль в костях, неврологические нарушения, желтуху, желудочно-кишечные нарушения, быстрое увеличение печени, подкожные образования, увеличенные лимфоузлы.
- 2. Физикальное исследование.** Помимо обследования грудной клетки важно уделить внимание поиску метастазов: это поможет определить стадию, а при поражении кожи или лимфоузлов упростит верификацию диагноза. Особенно важную роль

играют исследование головы и шеи (для исключения метастазных опухолей) и пальпация надключичных, шейных и подмышечных лимфоузлов, а также печени.

Б. Инструментальные исследования

1. Рентгенография грудной клетки. При обнаружении объемного образования желательнее найти для сравнения старые снимки. Стойкие затемнения, особенно в передних сегментах верхних долей, указывают на опухолевый процесс.

2. КТ грудной клетки и брюшной полости (включая надпочечники). При определении стадии рака легкого КТ грудной клетки явно превосходит рентгенографию, диагностическая точность КТ составляет 70%. Обычно лимфоузлы средостения при максимальном диаметре более 1,5 см считают пораженными, при диаметре 1—1,5 см — пограничными и при диаметре до 1 см — нормальными. С использованием таких критериев специфичность КТ очень высока, однако чувствительность оказывается сравнительно низкой. КТ позволяет оценить распространение первичной опухоли и состояние лимфоузлов, выявить плевральный выпот. МРТ редко дает дополнительную информацию.

а. Образования в надпочечниках. Часто при немелкоклеточном раке легкого неожиданно выявляется метастаз в надпочечник — если до этого речь шла о ранней стадии, лечебная тактика сразу меняется. Но бывают и доброкачественные опухоли надпочечников (аденомы), поэтому нельзя отказывать больному в радикальном лечении, основываясь лишь на обнаружении одиночного образования в надпочечнике. Иногда можно отличить аденому от метастаза при исследовании плотности опухоли по КТ или МРТ. Если характер образования неясен и нет других отдаленных метастазов, показана биопсия.

б. Другие одиночные подозрительные очаги (в печени, головном мозге) требуют аналогичного подхода (см. также п. VII.В).

В. Верификация диагноза. Перед назначением дальнейшего обследования необходимо получить морфологическое подтверждение диагноза; начинать следует с наименее инвазивного вмешательства.

1. Сбор мокроты раньше был обязательной процедурой, но сейчас предпочтение отдают бронхоскопии. Даже в опытных руках многократное цитологическое исследование мокроты бывает положительным лишь в 60—80% случаев центрального немелкоклеточного рака легкого и в 15—20% случаев периферического.

2. Бронхоскопия показана почти всегда, за исключением мелких периферических опухолей. У двух третей больных опухоль удастся увидеть, в других случаях она может проявляться сдавлением бронха извне — при этом подтвердить диагноз иногда помогает трансбронхиальная пункция. Наконец, осмотр дыхательных путей позволяет исключить второй рак легкого (если он вызывает эндобронхиальные изменения).

3. **Биопсия кожных узлов** может помочь в верификации диагноза и определении стадии.
 4. **Биопсия лимфоузлов.** Увеличенные плотные периферические лимфоузлы — еще одна возможность для верификации диагноза. Однако пункция вслепую непальпируемых надключичных лимфоузлов обнаруживает опухолевые клетки менее чем в 5% случаев. Выявление гранулемы может ввести в заблуждение: иногда рак сочетается с саркоидозом или инфекционными гранулематозами.
- Г. **Дальнейшее обследование.** После верификации диагноза необходимо установить, ограничена ли опухоль грудной клеткой, когда возможно радикальное лечение (ранняя стадия мелкоклеточного и I—III стадии немелкоклеточного рака), или же процесс диссеминированный. Ниже перечислены исследования, помогающие ответить на этот вопрос. Необходимо четко определять показания к ним: если данные анамнеза, физикального исследования и анализ крови не указывают на метастазы, вероятен отрицательный результат.
1. **Сцинтиграфия костей** показана всем больным мелкоклеточным раком. В случае немелкоклеточного рака ее назначают при боли в костях, повышении активности ЩФ, гиперкальциемии или увеличении лимфоузлов средостения.
 2. **Рентгенография костей:** обследуют зоны болезненности.
 3. **МРТ позвоночника** проводят при подозрении на метастазы в эпидуральное пространство, а также при подозрении на рак легкого в случае боли в спине или поражения плечевого сплетения. Вообще, боль в спине у онкологических больных (при раке легкого или другой опухоли) требует немедленного обследования, чтобы вовремя назначить глюкокортикоиды, лучевую терапию или операцию.
 4. **КТ или МРТ головного мозга** назначают всем больным мелкоклеточным раком, так как вероятность бессимптомных метастазов составляет 10%. При I и II стадиях немелкоклеточного рака в отсутствие неврологических симптомов эти исследования не показаны. На III и IV стадиях, когда планируется комбинированное лечение или химиотерапия, обследование головного мозга обязательно.
 5. **Медиастиноскопия** используется в следующих случаях.
 - а. В рамках стандартного предоперационного обследования при немелкоклеточном раке (для исключения метастазов в лимфоузлы одного лишь КТ недостаточно).
 - б. При объемном образовании в средостении и отрицательных результатах бронхоскопии и цитологического исследования мокроты.
 - в. При увеличении лимфоузлов средостения (по данным КТ) — на фоне обтурационной пневмонии часто возникает гиперплазия лимфоузлов, и по результатам медиастиноскопии может быть принято решение об операции, если в них не будет найдено опухолевых клеток.

6. **Трансторакальная и трансбронхиальная пункция** используются достаточно часто. Некоторые считают пункцию излишней: если на ее основании диагностируется немелкоклеточный рак, то при операбельной опухоли в отсутствие отдаленных метастазов затем все равно проводят медиастиноскопию или сразу торакотомию. Более того, если при подозрении на рак обнаруживают гранулему, диагноз рака легкого может быть ошибочно отвергнут. Однако выявление при пункции мелкоклеточного рака позволяет избежать торакотомии. Кроме того, верифицировать диагноз нужно и у больных, которые не способны перенести операцию.
 7. **ПЭТ** — новый метод диагностики, основанный на усиленном поглощении изотопа опухолевыми клетками (обычно используется фтордезоксиглюкоза). ПЭТ показала преимущества перед КТ в оценке состояния лимфоузлов средостения и используется как дополнение к медиастиноскопии, однако наибольшее значение метод имеет при поиске отдаленных метастазов. ПЭТ может помочь в определении распространенности опухоли после неoadъювантной химиотерапии (с облучением или без него), а также при динамическом наблюдении. Общепризнанных критериев ремиссии при использовании ПЭТ пока нет. Новые аппараты, совмещающие ПЭТ и КТ, могут дополнительно повысить точность в определении стадии.
 8. **Исследование костного мозга** (стерильная пункция и трепанобиопсия подвздошной кости) показано при ранней стадии мелкоклеточного рака ввиду достаточно высокого риска бессимптомных метастазов. Некоторые считают, что при нормальной активности ЛДГ оно не требуется. В случае немелкоклеточного рака к нему прибегают редко.
- Д. Одиночная круглая тень в легком** требует диагностического подхода, который сводит к минимуму вероятность как пропустить рак, так и выполнить бесполезную торакотомию при доброкачественном образовании. План обследования должен быть индивидуальным.
1. **Свойства круглой тени в легком**
 - а. Периферическое образование в легком диаметром менее 6 см.
 - б. Отсутствие жалоб.
 - в. Нормальные результаты физикального исследования.
 - г. Отсутствие изменений в общем и биохимическом анализах крови.
 2. **Обызвествление** мало влияет на диагностическую тактику. При наличии обызвествления риск рака выше (исключение составляют концентрическое, серповидное, а также сплошное плотное обызвествление).
 3. **Риск рака легкого**
 - а. **В зависимости от возраста:**
 - 1) до 35 лет — 2%;
 - 2) 35—45 лет — 15%;
 - 3) старше 45 лет — 30—50%.

- б. **В зависимости от времени удвоения объема:**
 - 1) до 30 сут — менее 1%;
 - 2) 30—400 сут — 30—50%;
 - 3) более 400 сут — менее 1%.
- в. **Зависимость от курения.** Неизвестно, насколько чаще у курильщиков округлая тень оказывается раком, чем у некурящих. В целом, у курильщиков среднего и пожилого возраста этот риск выше.
- 4. **Пункция** в 15% случаев приносит ложноотрицательный результат. При высоком риске рака у больного, способного перенести операцию (например, у курильщика старше 40 лет), оправдана торакотомия без верификации диагноза.
- 5. **ПЭТ** показала большую ценность в диагностическом поиске при круглой тени в легком: по чувствительности и специфичности она превосходит другие методы, уступая лишь торакотомии.

IV. Определение стадии и прогноз

- А. **Классификация по системе TNM** (табл. 8.1) применяется, как правило, в отношении немелкоклеточного рака легкого.
 - Б. **Функциональная активность** (Приложение Д) существенно влияет на выживаемость, ее необходимо учитывать в клинических испытаниях при раке легкого. Больные в удовлетворительном состоянии с минимальными симптомами болезни (функциональная активность по шкале ECOG 0 и 1) живут дольше, чем более тяжелые больные (функциональная активность 2 и более), и им лучше помогает химиотерапия независимо от других прогностических факторов.
 - В. **Потеря веса.** Непреднамеренная потеря веса на 5% и более — независимый неблагоприятный фактор.
 - Г. **Морфология опухоли** существенно не влияет на выживаемость, если учтены стадия и функциональная активность. Однако у больных мелкоклеточным раком чаще бывает поздняя стадия, и их состояние более тяжелое, чем при других гистологических типах. Отдельные больные с медленно растущим плоскоклеточным раком могут при неоперабельной опухоли прожить несколько лет.
 - Д. **Молекулярно-биологические факторы.** Мутации генов — супрессоров опухолевого роста часто возникают при мелкоклеточном раке и сопряжены со снижением выживаемости. Мутации гена *TP53* (на коротком плече 17-й хромосомы) находят у половины больных мелкоклеточным раком и почти у всех больных мелкоклеточным раком. Усиление экспрессии доминантных онкогенов (*MYC*, *KRAS*, *ERBB2*) также ухудшает прогноз.
- #### V. Профилактика и ранняя диагностика
- А. **Профилактика** — лучший способ снижения смертности от рака легкого. До 90% больных избежали бы рака легкого, если бы не курили. Каждому курильщику надо объяснить, насколько вредна его привычка. Проходят испытания, изучающие ретиноиды и другие вещества в качестве средств для профилактики метастатических опухолей. Бетакаротин и другие каротиноиды оказались неэффективными.

Таблица 8.1. Классификация рака легкого по системе TNM^a**Первичная опухоль**

- Tx** Первичную опухоль оценить невозможно (опухолевые клетки при цитологическом исследовании мокроты или смыва из бронхов в отсутствие опухоли при рентгенологических исследованиях и бронхоскопии)
- T0** Первичной опухоли нет
- Tis** Рак in situ
- T1** Опухоль ≤ 3 см в наибольшем измерении, которая
- окружена легочной тканью или висцеральной плеврой и
 - расположена дистальнее главного бронха (по данным бронхоскопии)
- T2** Опухоль со следующими характеристиками:
- > 3 см в наибольшем измерении;
 - прорастание главного бронха не ближе 2 см к бифуркации трахеи;
 - прорастание висцеральной плевры;
 - ателектаз или обтурационная пневмония, достигающие корня легкого, но не захватывающие все легкое
- T3** Опухоль любого размера и
- прорастание грудной стенки, диафрагмы, медиастинальной плевры или перикарда;
 - прорастание главного бронха ближе 2 см к бифуркации трахеи (но не самой бифуркации);
 - ателектаз или обтурационная пневмония, захватывающие все легкое
- T4** Опухоль любого размера и
- прорастание клетчатки или структур средостения (сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода), тел позвонков;
 - метастазы в ту же долю легкого;
 - опухолевый плеврит или перикардит

Регионарные лимфоузлы

- Nx** Регионарные лимфоузлы оценить невозможно
- N0** Метастазов в лимфоузлы нет
- N1** Метастазы в легочные и бронхолегочные лимфоузлы на стороне опухоли, включая прямое прорастание
- N2** Метастазы в лимфоузлы средостения на стороне опухоли, включая нижние трахеобронхиальные (бифуркационные)
- N3** Метастазы в контралатеральные лимфоузлы средостения, контралатеральные бронхолегочные лимфоузлы, ипси- и контралатеральные предлестничные и надключичные лимфоузлы

Отдаленные метастазы

- M0** Отдаленных метастазов нет
- M1** Отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

IA	T1N0M0	IIA	T1N1M0	IIIA	T3N1M0 или T1—3N2M0	IV	Любые T и N, M1
IB	T2N0M0	IIБ	T2N1M0 или T3N0M0	IIIB	T4 или N3, M0		

^a AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. NY, Springer, 2002.

Б. Ранняя диагностика рака легкого в группе риска с помощью рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты не показала увеличения выживаемости. Значение рентгенографии продолжают изучать. Исследуются также новые методы серологической диагностики и флюоресцентная бронхоскопия, важную роль может сыграть и спиральная КТ. Ценность методов ранней диагностики зависит от распространенности болезни в группе риска, поэтому их чувствительность и специфичность возрастут, если обследовать курильщиков с минимальными проявлениями ХОЗЛ.

VI. Лечение

А. Немелкоклеточный рак: подход к лечению. Операция, бывшая основным методом лечения, сохраняет свое значение для I и II стадий. При III стадии (прорастание в соседние структуры и поражение лимфоузлов средостения) опухоль бывает операбельной, но почти всегда возникает рецидив, из-за чего пятилетняя выживаемость при одном лишь хирургическом лечении составляет 5—10%. Соответственно, в этой обширной группе больных (в США более 40 000 человек в год) все чаще используют комбинированное лечение.

После верификации диагноза оценивают операбельность опухоли (по ее распространенности) и способность больного перенести операцию (по общему состоянию). Перенести операцию могут около 50% больных, примерно половина из них имеют операбельную опухоль (25% от общего числа), и лишь половина больных с операбельными опухолями доживают до 5 лет (12% от общего числа и 25% от тех, кто способен перенести операцию).

Дальнейшие положения отражают рекомендации Американского торакального общества и Европейского общества пульмонологов.

1. Признаки неоперабельности

- а.** Отдаленные метастазы, в том числе в другое легкое. При обнаружении одиночного очага в надпочечнике, печени или другом органе показана биопсия: такие образования имитируют метастазы, но нередко имеют доброкачественную природу (см. также п. VII.B).
- б.** Плевральный выпот с опухолевыми клетками. Цитологическое исследование 50—100 мл выпота бывает положительным у двух третей больных. Повторная плевральная пункция позволяет подтвердить диагноз в большинстве остальных случаев. Если результат все же отрицательный и нет противопоказаний к операции, ее начинают с торакоскопии. При выявлении карциноматоза плевры операцию прекращают. Разрешившийся трансудат и парапневмонический плеврит не требуют отказа от операции, но экссудат, как правило, имеет злокачественную природу (если нет пневмонии) независимо от цитологических данных.
- в.** Синдром верхней полой вены.

- г. Поражение следующих структур:
- 1) надключичных или шейных лимфоузлов (с верификацией);
 - 2) контралатеральных лимфоузлов средостения (с верификацией);
 - 3) возвратного гортанного нерва;
 - 4) трахеи;
 - 5) главного бронха на расстоянии менее 2 см от бифуркации трахеи (у таких больных возможна бронхопластическая операция).
2. **Оценка общего состояния больного**
- а. **Пожилой возраст и психические заболевания** сами по себе не препятствуют операции. Пожилым больным (обычно говорят о возрасте старше 70 лет), если они находятся в удовлетворительном состоянии и не истощены, лечение приносит ту же пользу, что и более молодым. Важно проводить четкое различие между пожилыми больными в удовлетворительном состоянии и теми, у кого имеется множество сопутствующих заболеваний. Неясно, какое лечение проводить пожилым больным в тяжелом состоянии.
- б. **Болезни сердца.** Противопоказания к операции — сердечная недостаточность и аритмии, устойчивые к лечению, а также инфаркт миокарда давностью менее 6 мес.
- в. **Функция легких.** Необходимо определить способность больного перенести удаление части или всего легкого. Легочная гипертензия и недостаточные резервы вентиляции — противопоказания к операции.
- 1) **Стандартные исследования.** Всем больным перед операцией определяют газы артериальной крови и проводят спирометрию. Оценивая степень нарушения функции легких, надо учитывать, какое лечение проводится по поводу сопутствующих болезней легких и правильно ли больной выполнял пробы. Прежде чем отказаться от операции, пробуют назначить бронходилататоры, антибиотики, перкуссионный массаж и постуральный дренаж. Противопоказаниями к операции служат:
- а) P_aCO_2 более 45 мм рт. ст. (несмотря на лечение) или P_aO_2 менее 60 мм рт. ст.;
 - б) форсированная жизненная емкость легких менее 40% нормы;
 - в) ОФВ₁, не превышающая 1 л (при ОФВ₁ более 2 л или выше 60% нормы больной может перенести пневмонэктомию).
- 2) **Дополнительные исследования**
- а) **Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких** показана в тех случаях, когда есть опасения, что больной не перенесет планируемый объем операции. Вначале измеряют ОФВ₁. С помощью сцинтиграфии определяют долю кровотока, приходящую-

ся на каждое легкое, после чего долю здорового легкого умножают на $ОФВ_1$. Это дает оценку $ОФВ_1$ после операции: если этот показатель менее 700 мл, пневмонэктомия противопоказана, так как вероятно развитие дыхательной недостаточности и легочного сердца.

- б) **Нагрузочные пробы.** При максимальном потреблении кислорода более 20 мл/кг риск осложнений низкий; если потребление ниже 10 мл/кг, риск осложнений и летальность резко возрастают.

Б. Стадии I и II немелкоклеточного рака

1. **Операция.** Хирургическое удаление опухоли — оптимальный метод лечения для больных немелкоклеточным раком I и II стадий, способных перенести операцию. Объем операции зависит от использованных хирургом критериев подбора больных, распространенности опухоли и функции легких.

Для оценки прогноза и результатов лечения во время операции обязательна биопсия лимфоузлов средостения (их разделяют на 13 групп). Хотя лимфоузлы средостения на стороне опухоли (N2) технически удалимы, их вовлечение говорит о стадии IIIA и резко ухудшает прогноз (п. IV.B). Исключение составляет поражение лишь одной группы лимфоузлов.

- а. **Частичное удаление опухоли,** как правило, не показано.

- б. **Лобэктомия** — предпочтительный объем операции при достаточной функции легких. Меньший объем (сегментэктомия) сопряжен с достоверным повышенным риском местного рецидива и сокращением безрецидивного периода.

- в. **Билобэктомия, пневмонэктомия и бронхопластические операции** с удалением лимфоузлов средостения или без удаления используются в остальных случаях.

- г. **Торакоскопические операции** находят все большее применение. Торакоскопия имеет большое значение в диагностике рака легкого и лечении доброкачественных процессов, но в лечении рака легкого она пока остается экспериментальным методом.

- д. **Летальность.** По данным кооперированного исследования, летальность в течение 30 сут после пневмонэктомии составляет 7,7%, после лобэктомии — 3,3%, после сегментэктомии и краевой резекции легкого — 1,4%. Достоверными факторами риска были пожилой возраст, похудание, сопутствующие заболевания, снижение $ОФВ_1$ и больший объем операции.

2. **Периферический рак верхней доли легкого (рак Панкоста).** Традиционно при стадии ПВ (T3N0M0) проводили лучевую терапию и затем удаляли первичную опухоль с резекцией грудной стенки. Согласно крупному американскому испытанию, химио- и лучевая терапия с последующей операцией позволяют повысить медиану выживаемости до 37 мес и пятилетнюю выживаемость — до 42%, что намного лучше результатов в исто-

рической контрольной группе, получавшей перед операцией лишь лучевую терапию. Поскольку такие опухоли сравнительно редки и других испытаний не предвидится, описанную тактику можно считать стандартной.

3. **Адьювантная химиотерапия.** У большинства больных в течение 3 лет после радикальной операции развивается рецидив, ведущий к смерти. В ранних работах адьювантная химиотерапия не повышала выживаемость, но они были плохо спланированы или использовали малоэффективные схемы. В нескольких крупных испытаниях сравнивали адьювантную химиотерапию на основе препаратов платины с наблюдением. Международное испытание адьювантной терапии при раке легкого (IALT) показало увеличение пятилетней выживаемости на 4,1% при химиотерапии на основе препаратов платины. Несмотря на использование различных схем и преждевременное закрытие, эта работа стала крупнейшим клиническим испытанием по химиотерапии рака легкого. Результаты IALT были подтверждены испытаниями JBR-10 и CALGB-9633, в которых винорельбин в сочетании с цисплатином и паклитаксел в сочетании с карбоплатином повышали пятилетнюю выживаемость на 12—15%. Кроме того, опубликованы данные еще одного испытания (ANITA), показавшего увеличение пятилетней выживаемости на 8% при адьювантной химиотерапии винорельбином и цисплатином. Таким образом, адьювантная химиотерапия на основе препаратов платины стала стандартным лечением немелкоклеточного рака легкого. Другим подходом может быть неоадьювантная химиотерапия.
 4. **Адьювантная лучевая терапия** часто назначалась при I—III стадиях и достоверно снижала риск местного рецидива. Однако, как показал недавний метаанализ, облучение может вести к снижению выживаемости. Таким образом, при радикальной операции адьювантная лучевая терапия не показана.
 5. **Радикальная лучевая терапия** показана при операбельной опухоли у больных, не способных перенести операцию. Пятилетняя выживаемость составляет около 20%, в зависимости от размеров опухоли и сопутствующих заболеваний. При небольших опухолях полная ремиссия достигается в 25—50% случаев. Возможно сочетание химио- и лучевой терапии, особенно при метастазах в лимфоузлы N1, когда результаты одного облучения неудовлетворительны.
- В. Стадия III немелкоклеточного рака**
1. **Комбинированное лечение.** Раньше при III стадии обычно проводили операцию или лучевую терапию, причем эти методы лишь ненадолго продлевали жизнь больных по сравнению с симптоматической терапией. На фоне облучения медиана выживаемости составляла 9 мес, до 2 лет доживали 10—15% больных, а до 5 лет — лишь 5% (при IIIВ стадии еще меньше). Клинические испытания выявили увеличение одно-, двух- и

трехлетней выживаемости при сочетании химио- и лучевой терапии (с операцией или без нее), в разных работах двухлетняя выживаемость составляла от 25 до 40%. Несколько испытаний показали преимущество одновременной химио- и лучевой терапии перед последовательной.

- a. В сочетании с лучевой терапией исследовались различные комбинации цитостатиков, наибольший опыт накоплен по использованию цисплатина и винбластина, а также цисплатина и этопозида. В некоторых клиниках их вытеснили новые схемы (например, карбоплатин и паклитаксел; см. табл. 8.2), однако преимущество последних в комбинированном лечении пока не доказано.
 - б. В испытания по сочетанию химио- и лучевой терапии обычно включают больных в удовлетворительном состоянии, с небольшой потерей веса и минимальной выраженностью сопутствующих заболеваний. Однако комбинированное лечение возможно и во многих более тяжелых случаях. По данным кооперированного испытания, медиана выживаемости у таких больных составила 13 мес, что сопоставимо с результатами у менее тяжелых больных. Однако, как и следовало ожидать, отдаленные результаты у тяжелых больных были хуже.
 - в. Все чаще встречаются больные, у которых после комбинированного лечения рака легкого III стадии возникают метастазы в головной мозг: в 10—20% случаев они бывают единственным проявлением рецидива (п. VII.Б).
2. **Неoadъювантная (индукционная) химиотерапия** с лучевой терапией или без нее способна уменьшить распространенность опухоли и сделать ее операбельной. Как показало Североамериканское испытание INT-0139, при стадии IIIA (N2) операция после одновременной химио- и лучевой терапии продлевает безрецидивный период, но повышает раннюю летальность и, по предварительным данным, не влияет на выживаемость.
3. **Методика облучения** (дозы, фракционирование, поля облучения) играет важную роль как при самостоятельной лучевой терапии, так и при комбинированном лечении. Объемное планирование способно уменьшить или предотвратить повреждение здоровой части легкого, что позволяет повысить дозу облучения. Гиперфракционирование (облучение 2—3 раза в сутки меньшими разовыми дозами) может быть эффективнее стандартного (1 раз в сутки), если не проводится химиотерапия. Однако в испытании RTOG 94-10 (см. ниже) при одновременном проведении химиотерапии облучение 2 раза в сутки не показало преимуществ перед обычной схемой.
4. **Одновременное и последовательное лечение.** Ряд испытаний в США, в Европе и в Японии показали преимущество одновременной химио- и лучевой терапии перед последовательной. В японской работе наряду с облучением применялись митоминцин, виндезин и цисплатин. Исследовательская группа по лу-

Таблица 8.2. Схемы 1-й линии химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Схема	Доза, мг/м ²	Дни курса	Длительность курса, сут
Цисплатин	100	1	28
Винорельбин	25	1, 8, 15	
Карбоплатин	ПФК = 6 мг × мин × мл ⁻¹	1	21
Паклитаксел	225 (за 3 ч)	1	
Карбоплатин	ПФК = 5,5 мг × мин × мл ⁻¹	1	21
Гемцитабин	1000	1, 8	
Цисплатин	75	1	21
Доцетаксел	75	1	

чевой терапии (испытание RTOG 94-10) использовала винбластин и цисплатин в сочетании с облучением в суммарной очаговой дозе, равной 61 Гр за 6 нед; медиана выживаемости (17 мес по сравнению с 14 мес), а также двух- и трехлетняя выживаемость были достоверно выше при одновременной химио- и лучевой терапии.

5. **План лечения** следует разрабатывать индивидуально. В отсутствие клинических испытаний при подтвержденных метастазах в лимфоузлы (N2 или N3) показана одновременная химио- и лучевая терапия. В случае T4N0 возможна химиотерапия (с лучевой терапией или без нее) с последующей операцией.
6. **Оценка эффекта.** На фоне комбинированного лечения рентгенологические методы могут выявлять более или менее выраженное уменьшение размеров опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия или стабилизация), однако прогноз от этого не зависит; исключение составляет прогрессирование — тогда он крайне неблагоприятный. Возможно, более точные сведения будет давать ПЭТ.

Г. Стадия IV немелкоклеточного рака

1. **Больные в удовлетворительном состоянии** (функциональная активность 0 и 1). Химиотерапия с использованием препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) часто помогает уменьшить симптомы и несколько продлить жизнь у таких больных. Показано, что выживаемость достоверно увеличивается: на фоне симптоматического лечения медиана выживаемости составляет 4 мес и до года доживают 10% больных, тогда как химиотерапия (цисплатин или карбоплатин в виде монотерапии или в сочетании с этопозидом, винбластином, виндезином или митомицином) повышает эти показатели до 6—8 мес и до 20—25%.

В крупных кооперированных испытаниях показано, что при использовании новых схем (карбоплатин и паклитаксел; цисплатин и винорельбин; цисплатин и гемцитабин) медиана выживаемости составила 9—10 мес и годовичная выживаемость — 30—40%. Ряд исследований и метаанализов показал улучшение качества жизни на фоне химиотерапии по сравнению с симптоматическим лечением. Наконец, химиотерапия рентабельна: она снижает затраты на госпитализацию, лучевую терапию и другие вмешательства.

2. **Тяжелые больные** (функциональная активность 2 и более) — прогноз крайне неблагоприятный. По последним данным, лечение приносит пользу и в этой группе: схемы из двух препаратов на основе карбоплатина показали преимущество как перед симптоматическим лечением, так и перед монохимиотерапией. Однако решение о лечении должно приниматься индивидуально и зависеть от сопутствующих заболеваний и пожеланий больного.
3. **Химиотерапия 2-й линии** (доцетаксел, 75 мг/м² в/в каждые 3 нед) может помочь при неэффективности первоначальной схемы и высокой функциональной активности (0 и 1). Два кооперированных испытания выявили преимущество доцетаксела перед симптоматическим лечением и монотерапией ифосфамидом или винорельбином. Пеметрексед сравнился с доцетакселом у таких больных и показал такую же эффективность при несколько меньших побочных действиях.
4. **Гефитиниб** (250 мг/сут внутрь) одобрен FDA в качестве 3-й линии химиотерапии. Препарат помогает лишь некоторым больным (вероятность частичной ремиссии 6—10%), но у них отмечается резкое улучшение. Ретроспективный анализ показал, что препарат чаще действует у женщин с аденокарциномой (особенно при бронхоалоальвеолярном раке), а также у молодых и мало куривших.
5. **Длительность лечения.** После 6 курсов продолжение той же схемы химиотерапии не приносит дополнительной пользы. Вероятно, достаточно и меньшего числа курсов: в двух испытаниях на фоне 3 и 4 курсов с включением препаратов платины вероятность эффективности и выживаемость были такими же, как и при большем числе курсов по той же схеме.
6. **Выбор схемы 1-й линии химиотерапии** может учитывать ряд факторов, включая удобство введения препаратов, их стоимость и побочные действия. Схемы на основе цисплатина обходятся чуть дешевле и в недавнем испытании показали преимущество перед схемами с карбоплатином. Однако цисплатин менее удобен в употреблении и чаще вызывает тошноту, рвоту, поражение почек и нарушение слуха. Таксаны почти всегда ведут к алопеции и обладают выраженной кумулятивной нейротоксичностью. Сочетание гемцитабина с препаратами платины вызывает более глубокое угнетение кроветворения, но обычно не сопровождается алопецией. Таким обра-

зом, есть выбор схем, но нет схемы выбора. Наиболее распространенные схемы описаны в табл. 8.2.

7. **Опасность многообещающих результатов.** Постоянно проходят испытания новых препаратов и схем. Их эффективность и переносимость зависят от функциональной активности, возраста, пола, потери веса, стадии. Во II фазу клинических испытаний иногда включают больных с ПИВ стадией без плеврального выпота, и число больных обычно невелико (25—50 по сравнению с сотнями больных в III фазе). В итоге предварительные результаты таких испытаний зачастую переоценивают эффективность и недооценивают токсичность новых схем лечения.

Д. Мелкоклеточный рак

1. **Ранняя (локализованная) стадия** объединяет I, II и III стадии: опухоль ограничена одной половиной грудной клетки (включая надключичные лимфоузлы на другой стороне). Менее чем у 5% больных мелкоклеточным раком диагноз ставится на I и II стадиях, однако примерно у трети больных опухоль бывает ограничена половиной грудной клетки и регионарными лимфоузлами (стадии IIIA и IIIB).

а. Комбинированное лечение. Наиболее эффективна одновременная химио- и лучевая терапия; последовательное лечение (химиотерапия и затем облучение) применять не следует, так как это ухудшает отдаленные результаты. Обычно используют цисплатин и эпопозид в сочетании с лучевой терапией (табл. 8.3). Гиперфракционирование (облучение 2 раза в сутки) показало преимущество перед стандартным облучением (1 раз в сутки) при суммарной очаговой дозе, равной 45 Гр. Неизвестно, позволила бы более высокая доза при стандартном фракционировании достичь таких же или даже лучших результатов. При одновременной химио- и лучевой терапии медиана выживаемости достигает 23 мес, пятилетняя выживаемость — 25%.

б. Профилактическое облучение головного мозга снижает риск метастазов. Его эффективность считалась спорной, поскольку из-за появления метастазов во время облучения было сложно показать увеличение выживаемости. Основным доводом в пользу облучения служит повышение долгосрочной выживаемости примерно на 5%. Использование небольших разовых доз (до 2 Гр при суммарной очаговой дозе 30 Гр) не повышает риск неврологических и когнитивных расстройств.

2. **Поздняя (распространенная) стадия.** У больных в удовлетворительном состоянии используют схемы эпопозид и цисплатин (EP); циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV) и их чередование. Полная ремиссия достигается лишь в 15—20% случаев, медиана выживаемости составляет около 1 года, до 2 лет доживают 20% больных и почти никто — до 5 лет.

а. В японском исследовании схема иринотекан и цисплатин показала лучшие результаты, чем эпопозид и цисплатин,

Таблица 8.3. Схемы лечения мелкоклеточного рака легкого

Схема	Доза, мг/м ²	Дни курса	Длительность курса, сут
Цисплатин	60	1	21
Этопозид	120	1, 2, 3	21
Облучение грудной клетки	1,5 Гр (суммарная очаговая доза — 45 Гр)	2 раза в сутки	5 нед
Облучение головного мозга ^a	2,5 Гр (суммарная очаговая доза — 25 Гр)	1 раз в сутки	3 нед
Цисплатин	100	1	21
Этопозид	100	1, 2, 3	
Цисплатин	60	1	28
Иринотекан	60	1, 8, 15	
Топотекан	1,5	1, 2, 3, 4, 5	21

^a Профилактическое облучение головного мозга показано при ранней стадии мелкоклеточного рака в случае выраженной частичной или полной ремиссии, его начинают по окончании остального лечения. Лучевую терапию проводят по будням.

но последующие испытания, проведенные в Европе и в США, этого пока не подтвердили.

- б. Топотекан эффективен в качестве 2-й линии химиотерапии; могут помочь и другие препараты (паклитаксел, гемцитабин, винорельбин, доцетаксел).
- в. Попытка химиотерапии бывает оправдана и у более тяжелых больных, при успешном лечении их состояние значительно улучшается.

VIII. Отдельные вопросы

А. Опухолевые клетки в мокроте без изменений на рентгенограмме и других признаков болезни (TxN0M0) обнаруживают редко, обычно при массовых исследованиях. Показана КТ грудной клетки и бронхоскопия с прицельными смывами. Обычные смывы могут не помочь в поиске источника клеток, так как опухоли и участки дисплазии бывают множественными.

1. Если выявить опухоль не удалось, следует сообщить больному о высокой вероятности того, что он болен раком легкого, слишком маленьким для обнаружения. Таким больным назначают ежемесячную рентгенографию грудной клетки и настоятельно рекомендуют отказаться от курения. Повторное цитологическое исследование мокроты не показано, если нет сомнений в первоначальном результате и не подозревается лабораторная ошибка.

2. Если цитологическое исследование мокроты однозначно указывает на мелкоклеточный рак, но других проявлений болезни нет, нужен повторный анализ; затем препараты отдают на пересмотр в другое учреждение. При подтверждении результата показана химиотерапия (см. выше).
- Б. Одиночный метастаз в головной мозг.** Единственный отдаленный метастаз немелкоклеточного рака (чаще всего в головной мозг) не исключает радикального лечения. Встречаются два варианта: появление одиночного очага в головном мозге после радикального лечения и одиночный метастаз на фоне опухоли в грудной клетке. В первом случае удаление метастаза способно намного продлить жизнь больного. Во втором случае одновременно удаляют первичную опухоль и метастаз или проводят его стереотаксическое облучение. При местнораспространенном процессе в некоторых случаях возможно удаление метастаза и сочетание химио- и лучевой терапии по поводу первичной опухоли (с операцией на легком или без нее).
1. После удаления одиночного метастаза рекомендуют облучение всего головного мозга, так как часто остаются скрытые микрометастазы. Хотя нет данных, что оно улучшает выживаемость после операции или стереотаксического облучения, достоверно возрастает время до рецидива в головном мозге. У большинства больных, которым не облучали весь головной мозг после первоначального лечения, это делают во время рецидива.
 2. При неоперабельном метастазе стереотаксическое облучение эффективнее одного лишь облучения всего головного мозга.

VIII. Наблюдение

- А. Диагностика рецидивов.** В большинстве случаев как мелкоклеточного, так и немелкоклеточного рака легкого возникает рецидив, но не доказано, что частые лабораторные и инструментальные исследования выявляют его до развития симптомов и что ранняя диагностика улучшает прогноз. Вне клинических испытаний мы рекомендуем в первые годы после операции проводить врачебный осмотр каждые 2—3 мес и рентгенографию грудной клетки 2 раза в год. Если больной продолжает курить, еще раз рекомендуют ему отказаться от этой привычки.
- Б. Рентгенологические изменения.** После сочетания химио- и лучевой терапии рентгенография часто обнаруживает пневмосклероз и участки инфильтрации, которые могут видоизменяться со временем и нередко ошибочно расцениваются как рецидив. Правильная трактовка требует уточнения полей лучевой терапии и сравнения с исходными снимками.
- В. Оценка эффективности химиотерапии** должна включать регулярное измерение опухолевых очагов. Прогрессирование болезни (увеличение суммарного размера всех измеримых очагов более 25% или появление новых очагов, даже при уменьшении или исчезновении прежних) и ухудшение общего состояния — показания к остановке лечения.

Литература

1. Albain KS, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 1990; 8:1563.
2. Albain KS, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group Phase II Study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320.
4. Arriagada R, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351.
5. Auperin A, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:476.
6. Dillman RO, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210.
7. Douillard J-Y, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):7013.
8. Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum containing regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354.
9. Furuse K, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692.
10. Gandara DR, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21:2004
11. Johnson DH, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:33.
12. Kelly K, Bunn PA Jr. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998; 20:85.
13. Kelly K, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210.
14. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710.
15. Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer *N Engl J Med* 2002; 346:85.

16. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899.
17. Ost D, et al. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535.
18. Pieterman RM, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254.
19. Quinn D, et al. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996; 110:1474.
20. Rosell R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153.
21. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92.
22. Schrevels L, et al. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9:633.
23. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:379.
24. Strauss GM, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc ASCO* 2004; Abstract 7019.
25. Turrisi AT, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265.
26. Von Pawel J, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658.
27. Walsh GL, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1563.
28. Winton T, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589.

32

Неврологические осложнения

Л. Де Анжелис

I. Метастазы в головной мозг

A. Патогенез

- 1. Заболеваемость.** На аутопсии внутричерепные метастазы обнаруживаются у 25% больных, умерших от злокачественных новообразований: у 15% больных обнаруживаются метастазы в головной мозг и у 10% больных — в мозговые оболочки.
- 2. Первичные опухоли.** На долю рака легкого приходится 30% метастазов в головной мозг. При этом метастазы появляются рано — в трети случаев они обнаруживаются одновременно с опухолью в легком или ранее. Метастазы в головной мозг часто дают рак почки и молочной железы, а также меланома (на эти опухоли приходится по 10% метастазов в головной мозг), 15% составляют метастазы из невыявленного первичного очага. В редких случаях в головной мозг метастазирует рак яичников, матки и предстательной железы.
- 3. Патогенез.** Обычно метастазирование в ЦНС происходит гематогенным путем, и метастазы появляются по ходу артерий; 80% внутримозговых метастазов супратенториальные, 15% локализируются в мозжечке, 5% — в стволе мозга. Некоторые опухоли дают метастазы характерной локализации, например рак толстой кишки и опухоли органов малого таза часто метастазирует в заднюю черепную ямку, а рак легкого дает супратенториальные метастазы. В половине случаев метастазы одиночные, особенно при раке легкого, почки и толстой кишки; метастазы меланомы и рака молочной железы часто бывают множественными. Метастазы могут быть солидными, кистозными и — особенно при хориокарциноме, меланоме и раке щитовидной железы — геморрагическими.

Б. Течение. Без лечения внутримозговые метастазы вызывают нарастающие неврологические нарушения, которые приводят к коме и смерти. Медиана выживаемости после выявления метастазов составляет всего 1 мес. Примерно в половине случаев причиной смерти бывает поражение ЦНС, в остальных случаях — системные нарушения. Если проводится лечение, медиана выживаемости составляет 3—8 мес; однако при благоприятном течении первичной опухоли и наличии не более трех поддающихся лечению внутримозговых метастазов больные живут дольше, иногда по несколько лет.

В. Клиническая картина. Обычно неврологические нарушения развиваются постепенно, нарастая в течение нескольких недель. Иногда они бывают острыми, например при кровоизлиянии в метастаз.

1. **Общие симптомы.** Головная боль и нарушения сознания отмечаются у половины больных. Может повышаться ВЧД, что проявляется застойными дисками зрительных нервов, тошнотой и рвотой.
2. **Очаговые неврологические симптомы** зависят от локализации метастаза. Возможны гемипарез, выпадения полей зрения, афазия и другие симптомы.
3. **Эпилептические припадки** бывают первым проявлением внутривentricularных метастазов у 20% больных.
4. **Дифференциальный диагноз**
 - а. **Метаболическая энцефалопатия**, в частности при гипонатриемии, гиперкальциемии, гипоксемии, уремии, печеночной недостаточности и гипотиреозе.
 - б. **Лекарственная энцефалопатия**, вызванная анальгетиками, снотворными, глюкокортикоидами, противоопухолевыми и другими средствами.
 - в. **Инфекции ЦНС**, включая бактериальный и грибковый менингит, герпетический энцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, абсцесс головного мозга (гл. 35, п. III.Б.)
 - г. **Поражения ЦНС вследствие нарушений питания**, в частности энцефалопатия Вернике.
 - д. **Цереброваскулярные заболевания**, включая инсульт, кровоизлияния, нарушение венозного оттока вследствие тромбоза или ДВС-синдрома.
 - е. **Паранеопластические синдромы**, в частности дегенерация коры мозжечка (п. V.A).
- Г. **Обследование.** МРТ — лучший метод выявления метастазов в головном мозге. КТ используют, если только МРТ невозможна (например, при имплантированном кардиостимуляторе). Большинство метастазов накапливает контрастное вещество, поэтому каждому больному сначала проводят МРТ без контрастирования, а затем повторяют после введения контрастного вещества. Сходную с внутримозговыми метастазами картину при КТ и МРТ могут иметь абсцесс головного мозга, паразитарные инвазии и инсульт. Люмбальная пункция в диагностике внутримозговых метастазов бесполезна и, более того, часто противопоказана.
- Д. **Лечение.** Цель лечения — ослабить неврологические нарушения и продлить жизнь. Методы зависят от гистологического типа опухоли, ее диссеминации и общего состояния больного.
 1. **Дексаметазон**, сначала 16 мг в/в, затем по 4 мг внутрь или в/в каждые 6 ч, быстро устраняет очаговую симптоматику и головную боль. Эффект длится недолго (несколько недель), однако поддержать его можно с помощью увеличения доз и противоопухолевого лечения. При бессимптомных метастазах, выявленных с помощью МРТ, дексаметазон не назначают. После начала противоопухолевого лечения глюкокортикоиды, как правило, можно постепенно отменить.

2. **Противосудорожные средства** назначают только при эпилептических припадках. В профилактических целях эти препараты не назначают, так как они часто вызывают побочные эффекты и усиливают метаболизм многих цитостатиков, тем самым снижая их эффективность. К тому же эпилептические припадки могут развиваться и после отмены противосудорожных средств.
3. **Лучевая терапия** — стандартный метод лечения метастазов в головном мозге. Обычно облучают весь головной мозг и суммарную очаговую дозу 20—40 Гр делят на несколько фракций.
4. **Операция** существенно продлевает жизнь больным с одиночным метастазом. Половина больных после операции живут 10—12 мес, 12% — 5 лет и дольше. Операция проводится при 1—2 метастазах в головном мозге и успешном лечении первичной опухоли. В остальных случаях решение об операции принимают исходя из гистологического типа опухоли и других обстоятельств. Облучение головного мозга после операции помогает ослабить неврологические нарушения, но выживаемости не улучшает.
5. **Стереотаксическое облучение** позволяет подвести большую дозу облучения точно к опухоли и свести к минимуму поражение окружающих тканей. Для стереотаксического облучения одинаково эффективны гамма-нож и линейный ускоритель. Стереотаксическое облучение — эффективное, малоинвазивное вмешательство, которое можно проводить амбулаторно. Его применяют у больных с 1—3 внутричерепными метастазами. Стереотаксическое облучение можно использовать вместо хирургической резекции метастазов и общего облучения головного мозга, а также в дополнение к этим методам. Метод имеет преимущества также при недоступных для резекции метастазах, при множественных метастазах, а также при опухолях, не поддающихся стандартной лучевой терапии, таких, как рак почки и меланома. Стереотаксическое облучение можно применять только при образованиях диаметром не более 3 см. У некоторых больных развивается выраженный лучевой некроз и требуется длительное лечение глюкокортикоидами.
6. **Химиотерапия.** Цитостатики используют в основном для лечения рецидивов метастазов в головной мозг. Хорошие результаты получены при метастазах рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого и лимфомах. Схема химиотерапии зависит от первичной опухоли и проводившегося лечения. У некоторых больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого и меланомы эффективен темозоломид.

II. Метастазы в мозговые оболочки

A. Эпидемиология и патогенез

1. **Заболеваемость.** Метастазы в мозговые оболочки обнаруживают у 8% больных со злокачественными новообразованиями.
2. **Первичные опухоли.** Метастазы в мозговые оболочки бывают при любых злокачественных новообразованиях, чаще при

лимфомах, лейкозах (особенно острых), раке легкого (особенно мелкоклеточного), раке молочной железы и меланоме.

3. **Патогенез.** Метастазирование в мягкие мозговые оболочки происходит гематогенным путем по сосудам паутинной оболочки и сосудистым сплетениям, прорастанием вдоль нервов, а также распространением метастазов из ткани мозга и твердой мозговой оболочки. Опухолевая инфильтрация обычно наиболее выражена на основании мозга, в бороздах коры головного мозга и в области конского хвоста.
- В. **Течение.** Опухолевая инфильтрация может затрагивать любые участки ЦНС, контактирующие с СМЖ. Опухоль может расти по поверхности головного и спинного мозга, вдоль черепных нервов и спинномозговых корешков, а также прорасти в эти структуры, вызывая очаговые неврологические нарушения. Обструкция арахноидальных ворсин опухолевыми клетками нарушает всасывание СМЖ и вызывает гидроцефалию.
- В. **Клиническая картина.** Характерный признак метастазов в мозговые оболочки — разрозненные очаговые неврологические симптомы при относительно небольших жалобах. Встречаются четыре основные группы проявлений, как по отдельности, так и вместе. Симптомы раздражения мозговых оболочек наблюдаются редко.
 1. **Поражение спинного мозга.** Симптомы поражения спинного мозга имеются более чем у половины больных с метастазами в мозговые оболочки. К ним относятся боль в спине, корешковая боль, слабость, онемение (чаще ног), недержание мочи и кала.
 2. **Поражение головного мозга.** Примерно у половины больных имеются симптомы поражения головного мозга, в том числе головная боль, сонливость, расстройства сознания, нарушения походки, эпилептические припадки (генерализованные и парциальные).
 3. **Поражение черепных нервов.** Симптомы включают нарушения зрения, диплопию, онемение лица, парез мимических мышц, дисфагию, тугоухость.
 4. **Гидроцефалия.** Повышение ВЧД проявляется головной болью, угнетением сознания, апраксией ходьбы и недержанием мочи.
- Г. **Диагностика.** Зачастую диагноз можно поставить по клинической картине, но иногда возникают сложности. Диагноз подтверждают характерные данные МРТ и выявление опухолевых клеток в СМЖ.
 1. **Лучевая диагностика.** Чтобы оценить протяженность метастазов, обязательно проводят МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Если МРТ провести нельзя, проводят КТ головы и КТ-миелографию всего позвоночника. Диагноз не вызывает сомнений, если выявлены узелки в конском хвосте, усиленное контрастирование черепных нервов, борозд и цистерн мозга либо накопление контрастного вещества вдоль по-

верхности спинного мозга. Этих признаков достаточно для постановки диагноза без цитологического исследования СМЖ. Метастазы в мозговые оболочки можно заподозрить, если рентгенологически выявлены признаки сообщающейся гидроцефалии или внутримозговые метастазы, расположенные рядом с желудочками мозга или глубоко в бороздах, однако для постановки окончательного диагноза требуется выявить опухолевые клетки в СМЖ.

2. **Исследование СМЖ.** Определяют уровни белка и глюкозы, а также клеточный состав. Для исключения хронического инфекционного менингита проводят посев СМЖ. Для получения СМЖ проводят люмбальную пункцию, а при подозрении на блокаду ликворопроводящих путей спинного мозга — цервикальную пункцию под контролем рентгеноскопии. Обязательно измеряют давление СМЖ.
 - а. **Стандартное исследование СМЖ.** Повышенный уровень белка и цитоз (обычно лимфоцитарный) — неспецифические симптомы, которые обнаруживаются примерно у 75% больных с метастазами в мозговые оболочки. Уровень глюкозы снижен менее чем в 25% случаев.
 - б. **Цитологическое исследование** подтверждает диагноз при первой люмбальной пункции примерно в половине случаев. При трехкратном исследовании диагноз удастся поставить в 90% случаев, однако в 10% случаев клетки не выявляются. Полезными бывают методы молекулярной диагностики, особенно при гемобластозах. Точность диагностики повышается при использовании иммуногистохимического исследования и флюоресцентной гибридизации *in situ* для выявления анеусомии по 1-й хромосоме. При подозрении на метастазы в мозговые оболочки (особенно при лейкозах и лимфомах) у больных с отрицательным результатом цитологического исследования СМЖ поставить диагноз помогает также проточная цитофлуориметрия, позволяющая выявить аномалии ДНК и оценить степень анеусомии.
 - в. **Исследование опухолевых маркеров** служит дополнительным методом диагностики, полезным для оценки эффективности лечения. К специфическим опухолевым маркерам относятся β_2 -микроглобулин (лейкозы и лимфомы), РЭА (солидные опухоли, такие, как рак легкого, толстой кишки и молочной железы), антиген СА 15-3 (рак молочной железы), ХГ и АФП (герминогенные опухоли), а также маркеры лимфоцитов (особенно В-лимфоцитов), позволяющие отличить клетки, характерные для лейкозов и лимфом, от нормальных Т-лимфоцитов. Неспецифические маркеры, уровень или активность которых повышается при различных видах опухолей, включают β -глюкуронидазу и изоферменты ЛДГ; выявлены также новые маркеры, такие, как теломераза и фактор роста эндотелия.

Д. Лечение. Оптимальное лечение не найдено. При неврологических нарушениях и объемном образовании применяют лучевую терапию, в остальных случаях интратекально вводят цитостатики. Системная химиотерапия может улучшать прогноз. Улучшения можно добиться почти у половины больных, однако медиана выживаемости составляет менее 6 мес. При раке молочной железы и лимфомах прогноз лучше.

1. **Дексаметазон** используют в основном у больных с лимфомами, при которых он входит в состав химиотерапии. Этот препарат следует назначать только при повышенном ВЧД.
2. **Облучают** или область, ответственную за неврологическое нарушение, или объемное образование, выявленное при МРТ. Облучение всего головного и спинного мозга не применяется, так как не улучшает прогноз, но часто приводит к угнетению кроветворения и другим осложнениям. Обычно используют суммарную очаговую дозу 30 Гр, разделенную на 10 фракций. Лучевая терапия нередко устраняет боль и неврологическую симптоматику. Неврологический дефект обычно сохраняется.
3. **Интратекальное введение цитостатиков** позволяет воздействовать на все субарахноидальное пространство, за исключением метастазов в виде узлов и бляшек, так как в них препарат не проникает. Препараты вводят при люмбальной пункции или, предпочтительнее, через резервуар Оммайя, обычно 2 раза в неделю. Лечение продолжают до тех пор, пока из СМЖ не исчезнут опухолевые клетки, после чего промежуток между введениями постепенно увеличивают. Следует использовать препараты, не содержащие консервантов. Поскольку объем СМЖ не зависит от площади поверхности тела и у всех взрослых одинаков, используют одну и ту же дозу. Интратекальное введение эффективно только в отсутствие блокады ликворопроводящих путей. Большие объемные образования и гидроцефалия всегда нарушают ликвородинамику, поэтому интратекальное введение цитостатиков у таких больных проводят только после ликвородинамического исследования с радиоактивным индием (^{111}In). Интратекальное введение может осложниться химическими менингитом и арахноидитом. Они проявляются головной болью, тошнотой, лихорадкой, ригидностью затылочных мышц и напоминают инфекционный менингит. Особенно высок риск арахноидита при введении липосомного цитарабина, поэтому в течение нескольких суток до его введения рекомендуется прием глюкокортикоидов.
 - а. **Метотрексат**, 12 мг 2 раза в неделю с последующим введением фолината кальция.
 - б. **Цитарабин**, 30—60 мг 2 раза в неделю.
 - в. **ТиоТЭФ**, 10 мг 2 раза в неделю.
 - г. **Липосомный цитарабин**, 50 мг 1 раз в 2 нед.
4. **Системная химиотерапия** обеспечивает воздействие на опухолевые клетки любой локализации, проникновение препарата в объемные образования и все субарахноидальное простран-

ство даже при блокаде ликворопроводящих путей. Препарат выбирают по способности проникать в СМЖ и чувствительности первичной опухоли. Чаще всего используют высокие дозы метотрексата (3 г/м^2 и более) или цитарабина (3 г/м^2) либо тиоТЭФ. С успехом применяют и многие другие препараты, в частности капецитабин (при раке молочной железы).

III. Сдавление спинного мозга эпидуральной опухолью. Появление у онкологического больного боли в спине требует безотлагательного и подробного обследования. При неврологических нарушениях, обусловленных поражением спинного мозга или конского хвоста, показано экстренное обследование и лечение.

A. Распространенность и патогенез

1. **Заболеваемость.** Симптомы сдавления спинного мозга появляются примерно у 5% больных со злокачественными новообразованиями.
2. **Локализация.** Около 10% эпидуральных метастазов локализируются в шейном отделе позвоночника, 70% — в грудном и 20% — в пояснично-крестцовом. У 10—40% больных имеются множественные эпидуральные опухоли.
3. **Первичные опухоли.** Сдавление спинного мозга может развиться при любой опухоли. В 15% случаев сдавление спинного мозга вызвано метастазами рака легкого, по 10% случаев приходится на метастазы рака молочной железы, предстательной железы, миеломную болезнь, метастазы из невыявленного первичного очага и лимфомы.
4. **Патогенез.** Опухоли могут проникать в эпидуральное пространство различными путями. Чаще всего метастаз прорастает из тела позвонка и сдавливает спинной мозг. Некоторые опухоли, в частности нейробластома и лимфомы, могут прорастать в позвоночный канал через межпозвоночные отверстия без разрушения кости. Иногда вследствие нарушения кровотока развивается застойный инфаркт с внезапными и необратимыми неврологическими расстройствами. В редких случаях повреждение спинного мозга вызывают метастазы в спинной мозг.

B. Диагностика

1. **Течение.** Распространение опухоли от позвоночника в эпидуральное пространство с вовлечением спинного мозга и нервов проявляется болью в спине, к которой со временем присоединяются корешковые симптомы и, в конце концов, миелопатия.
 - a. Начальная стадия с локализованной болью в спине может продолжаться несколько недель, а при раке молочной железы и лимфомах — несколько месяцев.
 - б. Корешковые симптомы, в частности боль в зоне иннервации корешка, обычно появляются по мере прогрессирования метастазов, но все-таки служат ранним симптомом.
 - в. После появления нижнего парапареза или восходящего онемения ног болезнь может быстро прогрессировать и уже через несколько часов привести к полной поперечной

миелопатии. Быстрое ухудшение состояния особенно типично для метастазов рака легкого, почки и для миеломной болезни.

2. **Клиническая картина** зависит от уровня поражения спинного мозга.
 - а. **Боль в спине** более чем в 95% случаев бывает первым симптомом сдавления спинного мозга опухолью. Боль тупая, ноющая, часто локализуется в верхней части спины. В положении лежа боль обычно усиливается (а при дегенеративных заболеваниях спинного мозга, наоборот, ослабевает). Иногда выражена болезненность над соответствующим позвонком.
 - б. **Радикулопатия** обычно проявляется болью в пределах дерматома, иногда утрачивается чувствительность или развиваются парезы в зоне иннервации соответствующих корешков. При поражении шейного или поясничного отдела обычно возникает односторонняя радикулопатия, а при поражении грудного отдела — двусторонняя (характерна стягивающая боль). При грудной радикулопатии боль похожа на боль при плеврите, холецистите и панкреатите, а при шейной и поясничной радикулопатиях — на боль при грыже межпозвоночного диска.
 - в. **Миелопатия** может развиваться быстро. Симптомы зависят от уровня поражения спинного мозга: возможны нижний парапарез, онемение ног, недержание мочи и кала, гиперрефлексия, рефлекс Бабинского, снижение тонуса наружного сфинктера заднего прохода. При сдавлении конского хвоста обычно появляются задержка мочи и седловидная анестезия. Редкое проявление сдавления спинного мозга — атаксия без двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений. Метастазы в вещество спинного мозга могут вызвать миелопатию без боли в спине.
3. **Диагностика.** Желательно выявить эпидуральные метастазы до развития миелопатии, так как прогноз при этом лучше. Метод исследования выбирают в зависимости от предполагаемых метастазов, выраженности неврологических нарушений и скорости их нарастания.
 - а. **МРТ** — предпочтительный метод при подозрении на сдавление спинного мозга. Он позволяет оценить степень сдавления спинного мозга и поражения позвонков, не инвазивен и точен в выявлении других причин миелопатии. Кроме того, можно получить изображение всего позвоночника, что необходимо у каждого больного с эпидуральным метастазом. МРТ проводят без гадолиния: если изменений нет, эпидуральная опухоль исключается. При подозрении на метастаз в мозговых оболочках исследование проводят без контрастирования, а затем повторяют после введения контрастного вещества, однако второе исследование можно отложить.

- б. **КТ-миелография** используется, если МРТ провести нельзя. Если миелография выявляет полную блокаду ликворопроводящих путей, контрастное вещество вводят на уровне поясничных и верхних шейных позвонков, чтобы определить протяженность поражения. Наряду с миелографией обязательно выполняют исследование СМЖ, включая цитологическое. Миелография противопоказана при нарушениях свертываемости крови и может усилить неврологический дефект ниже уровня полной блокады ликворопроводящих путей.
 - в. **Сцинтиграфия костей** выявляет метастазы в позвоночнике и позволяет предположить уровень опухолевого поражения. Однако эпидуральное пространство при сцинтиграфии не видно. Метод никогда не используется у больных с подозрением на сдавление спинного мозга.
 - г. **Обзорная рентгенография** в диагностике эпидуральных метастазов не используется.
- 4. Дифференциальный диагноз**
- а. **Органические поражения.** Эпидуральная гематома (спонтанная или после инвазивных вмешательств, особенно при нарушениях свертывания крови), эпидуральный абсцесс, грыжа межпозвоночного диска, компрессионный перелом позвонка при остеопорозе.
 - б. **Другие нарушения.** Паранеопластические синдромы (п. V), лучевая миелопатия (п. VI.Б.3), синдром Гийена—Барре.
 - в. **Боль в спине** без неврологических нарушений и без рентгенологических изменений позвоночника может быть обусловлена метастазами в мозговые оболочки, пояснично-крестцовое и плечевое сплетения, а также метастазами в забрюшинное пространство, которые можно выявить с помощью МРТ с контрастированием, исследования СМЖ, а также КТ и МРТ грудной клетки, живота и малого таза.
- В. Прогноз** значительно лучше, если лечение начинают до появления симптомов поражения спинного мозга. Как правило, если на момент постановки диагноза способность ходить утрачена, после лечения она не восстанавливается, если же она сохранена — то ее удастся сохранить и в дальнейшем. Прогноз зависит также от уровня поражения спинного мозга и скорости прогрессирования неврологических нарушений. Рак молочной железы и лимфомы хорошо поддаются лечению, поэтому прогноз при них лучше. Рак легкого и предстательной железы плохо поддаются лечению, сдавление спинного мозга быстро нарастает, и прогноз хуже.
- Г. Лечение.** Если подтверждена эпидуральная опухоль, лечение нужно начинать быстро.
- 1. Дексаметазон** облегчает неврологическую симптоматику и уменьшает боль, обусловленную сдавлением спинного мозга. Лечение нужно начинать сразу, не дожидаясь завершения обследования. Исключения составляют лимфомы, при которых

глюкокортикоиды могут вызвать быстрое уменьшение опухоли и ложноотрицательные результаты МРТ. Дозы зависят от степени поражения. Если имеется только радикулопатия, начальная доза составляет 16 мг в/в, затем по 4—6 мг в/в или внутрь каждые 6 ч. При быстро нарастающей симптоматике или признаках миелопатии начальная доза составляет 100 мг в/в, затем по 24 мг в/в каждые 6 ч (через 48 ч начинают быстро снижать дозу и препарат отменяют).

2. **Лучевая терапия** — основной вид лечения при сдавлении спинного мозга. Она не только замедляет рост опухоли, но и устраняет боль. Наилучшие результаты бывают при чувствительных к облучению опухолях (например, лимфомах, раке молочной железы), при начальных стадиях и медленном росте опухолей и метастазах, расположенных ниже мозгового конуса. Суммарная очаговая доза 30—40 Гр фракциями в течение 2—4 нед.
3. **Хирургическое лечение** иногда используют при метастазах в позвоночник. Недавнее контролируемое испытание показало, что операция с последующей лучевой терапией эффективнее одной лучевой терапии, значительно улучшает выживаемость и неврологический прогноз, в том числе по восстановлению способности ходить у больных с параплегией. Обычно проводят резекцию тела позвонка передним доступом с последующей его реконструкцией и механической фиксацией позвоночника. Операцию выполняют, если позволяет состояние больного, а первичная опухоль поддается лечению. После операции проводят лучевую терапию. Ламинэктомию при метастазах в позвоночнике помогает редко, так как опухоль обычно располагается спереди от спинного мозга и поэтому задняя декомпрессия не устраняет давления на спинной мозг. Другие показания к операции перечислены ниже.
 - а. Необходимость в гистологическом исследовании.
 - б. Нарастание неврологических нарушений на фоне лучевой терапии; в таких случаях операция редко приводит к восстановлению функций.
 - в. Рецидив сдавления спинного мозга в ранее облученной области.
 - г. Нестабильность позвоночника.
4. **Химиотерапия** при сдавлении спинного мозга метастазами используется редко. Иногда ее применяют при высокочувствительных опухолях, таких, как лимфомы, если неврологические нарушения нетяжелые.

IV. Метастатические опухоли периферической нервной системы

А. Плечевая плексопатия

1. **Анатомия.** Плечевое сплетение образовано корешками C5—Th1. Верхний ствол плечевого сплетения (C5—C6) иннервирует мышцы плеча и обеспечивает чувствительность предплечья и большого пальца. Нижний ствол плечевого сплетения (C8—Th1) иннервирует мышцы кисти и обеспечивает чувст-

вительность мизинца. В подмышечной области нижний ствол располагается рядом с лимфоузлами и сосудами.

2. **Патогенез.** В большинстве случаев опухоль непосредственно прорастает плечевое сплетение из верхней доли легкого либо подмышечных или предпозвоночных лимфоузлов. Чаще всего метастатическая плечевая плексопатия развивается при раке легкого, молочной железы и лимфомах.
3. **Клиническая картина.** Первым симптомом чаще всего бывает боль, как правило иррадиирующая от плеча в пальцы по типу корешковой и усиливающаяся при движениях плеча. Парестезия и парезы с утратой сухожильных рефлексов и признаками атрофии мышц развиваются в зависимости от распространенности поражения плечевого сплетения. В некоторых случаях пальпируется объемное образование в подмышечной или надключичной области и выявляется синдром Горнера.
4. **Дифференциальный диагноз.** У больных, получавших лучевую терапию (например, при раке молочной железы), в первую очередь следует заподозрить лучевую плексопатию. Метастазы чаще поражают нижний ствол плечевого сплетения, так как он ближе к лимфатическим сосудам, а при облучении чаще вовлекается верхний ствол плечевого сплетения. Однако обычно имеются признаки поражения и верхнего, и нижнего стволов, поэтому в диагностике это не помогает. Причинами поражения плечевого сплетения также могут быть операционная травма, травма вследствие неправильного положения конечности во время общей анестезии, невралгическая амиотрофия и вторичные опухоли плечевого сплетения после облучения.
 - а. **Метастатическую плексопатию** следует заподозрить при появлении сильной боли, слабости мышц кисти и синдроме Горнера.
 - б. **Лучевую плексопатию** можно заподозрить по слабости мышц плечевого пояса и нарастающему лимфостазу, при этом боль умеренная или отсутствует. Нередко в поле предшествовавшего облучения обнаруживаются лучевые повреждения кожи, в частности телеангиэктазии.
5. **Диагностика.** КТ и МРТ выявляют объемное образование в плечевом сплетении у большинства больных с метастатической плексопатией. Хирургическая ревизия и биопсия для подтверждения диагноза требуются редко, в основном при диффузной инфильтрации без объемного образования. Иногда плексопатии сопутствуют метастазы в шейном или верхнем грудном отделе позвоночника, особенно при синдроме Горнера, поэтому может потребоваться МРТ позвоночника.
6. **Лечение.** Обычно проводят лучевую терапию (если раньше она не проводилась). В остальных случаях может помочь химиотерапия. Лечение в основном направлено на устранение боли; неврологические нарушения бывают необратимыми даже при успешном лечении метастазов. Лечение лучевой плек-

сопации не существует. При обоих видах повреждения плечевого сплетения сохранить частичную функцию конечности помогает лечебная физкультура.

Б. Пояснично-крестцовая плексопатия

- 1. Патогенез.** Опухолевая пояснично-крестцовая плексопатия развивается в основном при непосредственном распространении опухолей, но в 25% случаев обусловлена метастазами. Почти у половины больных с метастатической плексопатией имеются также эпидуральные метастазы. После облучения таза может развиться лучевая плексопатия со сходными проявлениями.
- 2. Клиническая картина.** Первым симптомом чаще всего бывает боль в пояснице или тазу, тяжелая, постоянная, обычно иррадирующая в ногу. Со временем присоединяются парестезия, слабость мышц, выпадение сухожильных рефлексов. Недержания мочи, как правило, не бывает. Лимфостаз, безболевого парезы и парестезия чаще наблюдаются при лучевой плексопатии.
- 3. Диагностика.** КТ и МРТ выявляют опухоль сплетения или предкрестцовой области, а также эрозии крестца. Иногда требуется МРТ позвоночника.
- 4. Лечение.** Применяют облучение или химиотерапию. Нередко требуются обезболивание и лечебная физкультура.

В. Нейропатии. Распространение опухолей по нервам — редкое осложнение злокачественных новообразований. Встречаются в основном два варианта нейропатий.

- 1. Инфильтративная полинейропатия** характеризуется инфильтрацией эндоневрия опухолевыми клетками при лимфомах и лейкозах. Это поражение встречается редко, даже на аутопсии, однако имеет узнаваемые клинические проявления. За несколько недель или месяцев развивается распространенная, асимметричная полинейропатия, в некоторых случаях молниеносная и смертельная. Вторичное распространение опухолевых клеток по ликворопроводящим путям может привести к опухолевой инфильтрации мозговых оболочек. Диагноз ставится при биопсии пораженных чувствительных нервов или выявлении опухолевых клеток в СМЖ.
- 2. Распространение опухоли по периневральным пространствам** встречается при раке кожи и опухолях головы и шеи (например, при раке гортани, глотки, языка). Опухоли прорастают в периневрий и распространяются по нему, могут проникать в полость черепа и ствол мозга. Чаще всего страдают тройничный и лицевой нервы, причем нередко сразу оба (возможно, это связано с общностью зон иннервации). Иногда поражаются нервы глазницы. Чаще всего вдоль нервов распространяются веретенчатый и плоскоклеточный рак. Диагноз ставится по клинической картине и подтверждается при биопсии кожного нерва. При МРТ иногда обнаруживаются утолщенные черепные нервы, накапливающие контрастное вещество.

V. Паранеопластические неврологические синдромы развиваются редко. Зачастую их диагностируют раньше опухоли, при этом опухоль может не выявляться с помощью лучевой диагностики и быть излечимой. У больных с паранеопластическими синдромами больше шансов на выявление опухоли ранней стадии и лучше выживаемость, чем у остальных больных с таким же новообразованием. В патогенезе некоторых из этих синдромов играют роль аутоиммунные механизмы, при многих паранеопластических состояниях выявляются специфические антитела. Эти антитела направлены против опухоли. Полагают, что они перекрестно реагируют с определенными нейронами, что приводит к неврологическим нарушениям. Важно помнить, что такие же неврологические нарушения развиваются и у больных без онкологических болезней, у которых нет таких антител.

A. Паранеопластическая дегенерация коры мозжечка проявляется подострыми нарушениями функций всех отделов мозжечка. Возникают атаксия туловища и конечностей, дизартрия и нистагм. Неврологические расстройства обычно настолько сильны, что больные прикованы к постели, утрачивают способность к самообслуживанию, их речь неразборчива. Иногда мозжечковым нарушениям сопутствуют деменция, нейропатия или другие неврологические нарушения, но, как правило, выраженные гораздо слабее.

1. Патогенез. Считается, что паранеопластическая дегенерация коры мозжечка развивается в результате иммунного ответа на опухоль. При этом опухоль экспрессирует антигены, которые в норме содержатся в мозжечке. Противоопухолевые антитела связываются и с опухолевыми клетками, и с клетками Пуркинье коры мозжечка, вызывая их гибель и дегенерацию мозжечка. Противоопухолевые антитела обнаруживают примерно у половины больных с паранеопластической дегенерацией коры мозжечка, в большинстве случаев это анти-Yo-антитела, которые выявляют у женщин с раком молочной железы и со злокачественными опухолями половых органов. Иногда обнаруживают анти-Hu-антитела (в основном при мелкоклеточном раке легкого), анти-Ri-антитела (при раке молочной железы) и анти-Tg-антитела (в основном у мужчин с лимфогранулематозом).

2. Диагностика. Диагноз следует заподозрить по характеру неврологических нарушений. Подтверждением диагноза служит выявление в сыворотке или СМЖ анти-Yo-, анти-Hu- или анти-Ri-антител. Диагностическое значение имеют также наличие воспалительных изменений в СМЖ, отсутствие патологии головного мозга на КТ и МРТ (за исключением атрофии мозжечка) и отсутствие других причин дисфункции мозжечка. Если злокачественное новообразование не выявлено, проводят тщательное обследование. Самый чувствительный метод выявления маленьких опухолей — ПЭТ. Иногда диагноз ставится только на аутопсии, когда обнаруживают злокачественную опухоль и гибель клеток Пуркинье.

- 3. Лечение неэффективно.** Плазмаферез, иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами или цитостатиками, а также лечение первичной опухоли не приводят к улучшению. Обычно нарушения прогрессируют и приводят к глубокой инвалидности.
- Б. Подострая сенсорная нейропатия** (поражение спинномозговых ганглиев) проявляется подострой прогрессирующей утратой проприоцептивной и вибрационной чувствительности. Болевая, температурная и тактильная чувствительность тоже нарушаются, но в меньшей степени. Обычно имеются болезненная дизестезия и парестезия. Из-за тяжелой сенсорной атаксии больные не могут ходить. При поражении вегетативных ганглиев возникают задержка мочи, артериальная гипотония, нарушения зрачковых реакций, импотенция, потливость. Отсутствие двигательных нарушений — характерный признак этого синдрома, однако из-за атрофии от бездействия возможна легкая слабость мышц. При распространенном поражении нервной системы, когда имеется также демиелинизация, миелопатия или поражение мозжечка, говорят о паранеопластическом энцефаломиелите.
- 1. Патогенез.** Анти-Hu-антитела (или ANNA-1 — antineuronal nuclear antibody type 1) — антитела к ядерному антигену нейронов типа 1 обнаруживаются у больных с подострой сенсорной нейропатией и паранеопластическим энцефаломиелитом и появляются в основном при мелкоклеточном раке легкого. Эти антитела связываются с клетками всех видов мелкоклеточного рака, а также с нейронами. Больше всего страдают нейроны спинномозговых ганглиев, которые воспаляются и постепенно утрачиваются. Хотя Hu-антиген имеется во всех случаях мелкоклеточного рака легкого, антитела к нему появляются только у 15% больных, и лишь у небольшого числа из них развивается нейропатия на фоне очень высоких титров анти-Hu-антител. С анти-Hu-антителами связаны также паранеопластическая дегенерация коры мозжечка и паранеопластический энцефаломиелит — тоже в основном у больных с мелкоклеточным раком легкого (п. V, А, Е, Ж и З); неврологическая симптоматика четко зависит от места связывания антител в нервной системе.
- 2. Диагностика.** Синдром имеет очень характерные проявления, поэтому диагноз нередко ставится по клинической картине. При подострой сенсорной нейропатии на ЭМГ обычно полностью отсутствуют потенциалы действия чувствительных нервов, а потенциалы действия двигательных нервов нормальные или почти нормальные. Окончательный диагноз можно поставить при выявлении анти-Hu-антител в СМЖ или сыворотке. В СМЖ также обнаруживаются повышенное содержание белка, умеренный цитоз и олигоклональные иммуноглобулины. Следует тщательно искать злокачественное новообразование, если оно еще не выявлено.
- 3. Лечение неэффективно.** Плазмаферез, иммуносупрессивная терапия и лечение первичной опухоли не устраняют неврологический дефект, но могут приостановить его нарастание.

- В. Синдром опсоклонуса—миоклонуса.** Опсоклонус — неритмичные, произвольные движения глаз в различных направлениях, которые сохраняются при закрытых веках и во сне. Опсоклонус может сочетаться с миоклониями (внезапными кратковременными подергиваниями сгибателей). У детей этот синдром — классическое осложнение нейробластомы с благоприятным прогнозом. У взрослых он встречается реже, при раке молочной железы, в сочетании с атаксией и энцефалопатией. В этих случаях синдром опсоклонуса—миоклонуса связан с анти-Ri-антителами (или ANNA-2). В отличие от паранеопластической дегенерации коры мозжечка и подострой сенсорной нейронопатии, синдром опсоклонуса—миоклонуса может протекать с ремиссиями и рецидивами и со спонтанным выздоровлением.
- Г. Паранеопластическая ретинопатия** начинается с нечеткости зрения и нарушений сумеречного зрения и переходит в полную слепоту. Чаще синдром развивается при мелкоклеточном раке легкого и меланоме. Причиной ретинопатии служит связывание антител с рековерином — белком фоторецепторов сетчатки. В диагностике помогают выявление антител к рековерину в сыворотке и электроретинография.
- Д. Лимбический энцефалит.** Сначала появляются депрессия и тревожность, затем присоединяются глубокие нарушения кратковременной памяти. Возможны эпилептические припадки, галлюцинации, гиперсомния. Чаще всего лимбический энцефалит развивается при мелкоклеточном раке легкого, в патогенезе могут играть роль анти-Hu-антитела.
- Е. Стволовой энцефалит** проявляется головокружением, нистагмом, онемением лица, глазодвигательными нарушениями, дисфагией, дизартрией, глухотой и симптомами поражения проводящих путей. Чаще всего стволовой энцефалит развивается при мелкоклеточном раке легкого и, вероятно, бывает связан с действием анти-Hu-антител.
- Ж. Моторная нейронопатия** (болезнь мотонейронов) проявляется различными двигательными нарушениями; патогенез не ясен. В отличие от других паранеопластических синдромов, моторная нейронопатия развивается на поздних стадиях злокачественного новообразования, иногда во время ремиссии. Чаще всего моторная нейронопатия развивается при лимфомах и лимфогранулематозе, при которых нередко сочетается с парапротеинемией. Похожие нарушения встречаются при мелкоклеточном раке легкого и бывают связаны с анти-Hu-антителами. Моторная нейронопатия проявляется нарастающими двигательными нарушениями, которые иногда самостоятельно проходят. Чувствительность не страдает. На аутопсии обнаруживается утрата спинальных мотонейронов. Поставить диагноз помогает ЭМГ.
- З. Полинейропатия при моноклональных гаммапатиях.** Симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия встречается при доброкачественной моноклональной гаммапатии, миеломной болезни (с амилоидозом и без него, а также при остеосклеротиче-

ской форме) и макроглобулинемии Вальденстрема. Полинейропатия бывает также частью синдрома РОЕМС (полинейропатия, спланхномегалия, эндокринопатии, моноклональная гаммапатия, поражение кожи). У многих больных обнаруживается парапротеин (κ-цепи IgM), который связывается с миелин-ассоциированным гликопротеидом и вызывает демиелинизирующую нейропатию. Болезнь носит прогрессирующий характер, но протекает без боли и вегетативных нарушений. У некоторых больных хорошие результаты дают лечение основного заболевания и плазмаферез.

- И. Дерматомиозит и полимиозит.** Характерна болезненная симметричная слабость проксимальных мышц, которая сначала проявляется затруднением при вставании с кресла или при причесывании. Злокачественными новообразованиями этот синдром обусловлен редко. Подробнее дерматомиозит и полимиозит рассматриваются в гл. 28, п. П.Е и гл. 33, п. П.Б.
- К. Миастения** характеризуется мышечной слабостью при нагрузке. Она развивается у 30% больных с тимомой, в свою очередь, в 10% случаев при миастении обнаруживается тимома. Причина миастении — нарушение нервно-мышечной передачи из-за выработки антител к холинорецепторам. Диагноз ставится при выявлении антител в сыворотке, положительной пробе с эдрофонием и характерном ответе на повторную стимуляцию нерва при ЭМГ. Для лечения используют пиридостигмина бромид, глюкокортикоиды, плазмаферез, резекцию тимомы и, реже, тимуса. Лечить миастению бывает трудно, особенно в послеоперационном периоде после удаления опухоли. Заниматься лечением должен опытный специалист.
- Л. Синдром Итона—Ламберта** проявляется слабостью проксимальных мышц, особенно мышц тазового пояса. В отличие от миастении, слабость при нагрузке уменьшается, что можно отметить при осмотре. Мышечной слабости могут сопутствовать гипорефлексия, болезненность мышц и вегетативные нарушения (ортостатическая гипотония, импотенция, ксеростомия). Причиной синдрома служат аутоантитела к потенциалзависимым кальциевым каналам периферических окончаний холинергических нервов.
- 1. Первичные опухоли.** Синдром Итона—Ламберта чаще всего развивается при мелкоклеточном раке легкого, иногда при лимфомах и тимоме. В трети случаев злокачественные новообразования отсутствуют.
 - 2. Диагностика.** Подтверждением диагноза служат выявление антител к потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа, а также сниженная амплитуда составного потенциала действия мышцы, которая увеличивается после быстрого сокращения мышцы или ее повторной стимуляции с высокой частотой (20—50 Гц).
 - 3. Лечение.** Хорошие результаты дают лечение первичной опухоли, гуанидин (125—500 мг внутрь 3—4 раза в сутки), 3,4-диаминопиридин (5—25 мг внутрь 3—4 раза в сутки), глюкокор-

тикоиды, нормальный иммуноглобулин для в/в введения и плазмаферез.

VI. Лучевые повреждения нервной системы

А. Патогенез. ЦНС очень чувствительна к повреждающему действию облучения. Тяжесть поражения зависит от суммарной очаговой и разовой дозы, объема облученного головного и спинного мозга, а также времени, прошедшего после лучевой терапии. Выделяют острые, отсроченные и поздние реакции. Острые реакции объясняют обратимым нарушением гематоэнцефалического барьера, из-за чего повышается ВЧД. Риск острых реакций выше при разовой дозе облучения более 2 Гр. Отсроченные реакции развиваются через несколько недель или месяцев после облучения и обычно проходят самостоятельно; их причиной считают демиелинизацию. Поздние реакции обычно развиваются через несколько месяцев или лет после облучения и приводят к необратимому поражению ЦНС. На аутопсии обнаруживается коагуляционный некроз с разрушением белого вещества. Характерный признак лучевого некроза — гиалиноз кровеносных сосудов с последующим тромбозом.

Б. Лучевые поражения. Вид лучевого поражения зависит от области облучения. Помимо неврологических нарушений возможны лучевые поражения кожи, волос, подкожной клетчатки и костей. Волосы выпадают, если доза облучения головы превысила 20 Гр за две недели; после облучения более высокими дозами восстановление роста волос бывает неполным.

- 1. Лучевая энцефалопатия.** Острая лучевая энцефалопатия проявляется головной болью, тошнотой и рвотой. Отсроченная энцефалопатия нередко клинически и рентгенологически напоминает рецидив опухоли и проявляется головной болью, сонливостью и возобновлением или усилением неврологической симптоматики. У детей с ОЛЛ после профилактического облучения головного мозга может развиться сонливость в сочетании с атаксией, при этом глубокий сон может продолжаться до 18 ч в сутки, через несколько недель эти нарушения самостоятельно проходят. Поздняя лучевая энцефалопатия обусловлена атрофией головного мозга и чаще развивается после общего облучения головного мозга, чем локального. Она проявляется нарушениями памяти, когнитивными расстройствами (у детей страдает способность к обучению), нарушениями походки и недержанием мочи. При этом осложнении иногда помогает шунтирование СМЖ.
- 2. Лучевой некроз ЦНС** — это поздняя реакция на облучение, по проявлениям похожая на рецидив опухоли. Характерно нарастание очаговых неврологических симптомов. При КТ и МРТ выявляют участки с повышенным контрастированием. ПЭТ и магнитно-резонансная спектроскопия помогают отличить лучевой некроз от рецидива опухоли.
- 3. Лучевая миелопатия.** Острых реакций после облучения спинного мозга обычно не бывает. Отсроченные реакции проявля-

ются симптомом Лермитта (ощущение ударов тока в руках и ногах, которые длятся по несколько секунд и провоцируются сгибанием шеи) и обычно проходят самостоятельно. Позднее поражение спинного мозга приводит к прогрессирующей миелопатии, которая поначалу бывает односторонней. Как правило, развиваются восходящие онемение и мышечная слабость с последующей параплегией. Причиной миелопатии служит некроз белого вещества, который обычно развивается после облучения в дозе 50 Гр и выше со стандартным фракционированием в течение 5 нед.

4. **Лучевая плексопатия.** Плечевая и пояснично-крестцовая плексопатии могут быть отдаленными осложнениями лучевой терапии (п. IV.A.4).
5. **Поражение органов чувств.** Потеря зрения и слуха — довольно частое осложнение облучения головы. Слепота может быть следствием лучевой нейропатии зрительного нерва, ретинопатии, глаукомы, катаракты и ксерофтальмии. Глухота развивается вследствие среднего отита (острое или отсроченное осложнение) или нейросенсорного поражения (позднее осложнение).
6. **Поражение гипоталамуса и гипофиза** после облучения головы чаще всего приводит к дефициту СТГ, реже — к дефициту половых гормонов, гормонов надпочечников и щитовидной железы.

В. Лечение. Острые и отсроченные реакции проходят самостоятельно, но глюкокортикоиды нередко помогают ускорить выздоровление. Острые реакции, а также некоторые отсроченные реакции (например, сонливость) можно предотвратить, если глюкокортикоиды назначить до облучения. При больших опухолях ЦНС и отеке окружающих тканей глюкокортикоиды обязательны, их назначают не позднее чем за 48 ч до начала лучевой терапии. Поздние реакции, которые обычно бывают результатом повреждения нейронов или глии, необратимы даже при лечении. Однако глюкокортикоиды могут ослабить отек и другие симптомы лучевого некроза. Небольшие очаги лучевого некроза обычно разрешаются самостоятельно, а при обширном поражении может потребоваться некрэктомия.

Г. Вторичные опухоли после лучевой терапии, такие, как менингиомы, опухоли оболочек нервов, астроцитомы и саркомы, обычно возникают через десятки лет после облучения.

Д. Лучевые цереброваскулярные осложнения возникают через несколько лет после облучения вследствие прогрессирования атеросклероза. Причиной считают окклюзию *vasa vasorum*. Отмечается высокий риск преходящей ишемии мозга и инсульта.

VII. Неврологические осложнения химиотерапии. Эти осложнения встречаются часто, зависят от вида и количества применявшихся препаратов, а также от того, проводилась или нет лучевая терапия. Противоопухолевые средства могут быть токсичными для всей нервной системы или поражать только ее центральный либо периферический от-

дела. Из множества неврологических синдромов некоторые специфичны для определенных препаратов.

- А. Энцефалопатия** (бессонница, возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, головная боль) обычно развивается остро после введения метотрексата, цитарабина, прокарбазина, митотана, аспарагиназы, ифосфамида, цисплатина, винкристина, фторурацила, тамоксифена, производных нитрозомочевины, этопозида, интерферона α , пентостатина, урацила/тегафура, левамизола и редко — альтретамина, флударабина и азациитидина.
- Б. Мозжечковые нарушения** (атаксия, тошнота, рвота, нистагм) наблюдаются после введения цитарабина, прокарбазина, фторурацила и производных нитрозомочевины.
- В. Эпилептические припадки** развиваются после введения цисплатина, гидроксимочевины, аспарагиназы, ифосфамида, прокарбазина и, редко, винкристина.
- Г. Нейропатия** — частое осложнение химиотерапии. Характерны парестезия, утрата сухожильных рефлексов, слабость дистальных мышц конечностей. Нейропатию различной тяжести почти у всех больных вызывают винкристин, паклитаксел и цисплатин. Нейротоксичные препараты усиливают повреждающий эффект друг друга, после отмены препарата нейропатия полностью или частично проходит. Нейропатию вызывают также виндезин, винбластин, прокарбазин, доцетаксел, сурамин, альтретамин, этопозид и тенипозид.
- Д. Поражение черепных нервов** с потерей слуха, зрения, вкусовой чувствительности может развиваться при лечении цисплатином, винкристином и производными нитрозомочевины.
- Е. Миелопатия** (тетрапарез, нижний парапарез, недержание мочи и кала) — редкое осложнение интратекального введения метотрексата, цитарабина и ряда других противоопухолевых средств.
- Ж. Неврологические осложнения сочетания химио- и лучевой терапии.** Облучение головы в сочетании с химиотерапией (особенно при использовании метотрексата, цитарабина и производных нитрозомочевины) может вызвать повреждение здоровых участков головного мозга. Необратимые изменения нередко захватывают белое вещество и вызывают лейкоэнцефалопатию с прогрессирующей деменцией. У некоторых больных временного улучшения можно добиться с помощью вентрикулоперитонеального шунтирования. Других методов лечения нет. Помимо перечисленных выше препаратов такое же поражение мозга могут вызывать и некоторые другие, но данных об этом меньше.

VIII. Другие осложнения

- А. Цереброваскулярные заболевания.** Ишемические и геморрагические инсульты по частоте поражения ЦНС у онкологических больных уступают только метастазам. На аутопсии цереброваскулярные заболевания обнаруживают у 15% онкологических больных, из них у половины при жизни не выявленные. Ниже перечислены факторы риска, имеющиеся у онкологических больных.

1. **Эмболия** сосудов головного мозга может быть вызвана следующими причинами.
 - а. Марантический (неинфекционный тромботический) эндокардит чаще встречается при аденокарциноме легкого и ЖКТ. По-видимому, у онкологических больных это одна из самых частых причин ишемического инсульта, однако диагноз поставить трудно. Поражение клапанов сердца лучше всего выявляется при чреспищеводной ЭхоКГ.
 - б. Септическая эмболия при диссеминированных грибковых инфекциях, чаще всего при аспергиллезе.
 - в. Опухолевая эмболия (редко).
 2. **Тромбоз** артерии или верхнего сагиттального синуса также приводят к инсульту. Тромбоз верхнего сагиттального синуса проявляется головной болью, спутанностью сознания, а в некоторых случаях — двусторонними застойными инфарктами (часто геморрагическими). Ниже перечислены причины тромбоза у онкологических больных.
 - а. ДВС-синдром.
 - б. Повышенная вязкость крови.
 - в. Химиотерапия, особенно лечение аспарагиназой, которая вызывает тромбоз синусов твердой мозговой оболочки.
 - г. Васкулит, обычно как осложнение лимфогранулематоза или инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster.
 3. **Кровоизлияния** чаще развиваются при лейкозах, но бывают и при солидных опухолях. Причины кровоизлияний следующие.
 - а. Тромбоцитопения.
 - б. ДВС-синдром.
 - в. Гиперлейкоцитоз (ОМЛ).
 - г. Прорастание опухоли в сосуд.
 - д. Геморрагические диатезы (например, при печеночной недостаточности).
 - е. Метастазы в головной мозг.
 4. **Субдуральные гематомы**, причины которых следующие.
 - а. Метастазы.
 - б. Снижение ВЧД вследствие люмбальной пункции.
 - в. Тромбоцитопения.
- Б. Инфекции ЦНС** (гл. 35, п. III.Б).
- В. Поражения глаз**
1. **Метастазы в глаз и глазницу**
 - а. **Этиология.** Чаще всего метастазы в глаз и глазницу дает рак молочной железы. Гематогенное метастазирование в глаз также встречается при меланоме, саркоме, острых лейкозах, раке легкого, мочевого пузыря и предстательной железы, а также при лимфомах. Некоторые опухоли головы и шеи прорастают в глазницу.
 - б. **Диагностика**
 - 1) **Клиническая картина:** боль в глазу, диплопия, потеря зрения, экзофтальм. При офтальмоскопии можно об-

- наружить кровоизлияния или лейкозные инфильтраты на глазном дне, а также объемные образования.
- 2) **МРТ или КТ** глазницы, головного мозга и окружающих тканей показаны всем больным с подозрением на метастазы в глаз или глазницу.
 - 3) **Биопсия** проводится в случаях, когда, кроме ретробульбарного объемного образования, другой патологии не обнаружено.
- в. Лечение.** Для уменьшения боли назначают преднизон, 40 мг/м²/сут внутрь. Облучение глазницы может улучшить зрение и является предпочтительным методом лечения. Безотлагательная лучевая терапия малыми дозами может предотвратить слепоту у больных с поражением глаз при остром лейкозе. Облучение глаз и глазницы иногда приводит к катаракте, но необратимую слепоту вызывает редко.
2. **Тромбоз центральной вены сетчатки**
 - а. Этиология.** Тромбоз центральной вены сетчатки развивается при повышенной вязкости крови у больных с макроглобулинемией Вальденстрема и, реже, миеломной болезнью. Еще одна причина — эритроцитоз при эритремии.
 - б. Диагностика.** Развивается внезапная безболезненная потеря зрения. Вены конъюнктивы и глазного дна могут напирать связку сосисок. На глазном дне можно обнаружить кровоизлияния, твердые и ватообразные экссудаты, а также микроаневризмы.
 - в. Лечение.** При моноклональных гаммапатиях применяют плазмаферез (гл. 22, п. IX.A.1), при эритремии — кровопускания (гл. 24, «Эритремия»).
 3. **Окклюзия центральной артерии сетчатки**
 - а. Этиология.** Окклюзия центральной артерии сетчатки эмболом чаще всего развивается при атеросклерозе, но иногда возникает при миксоте предсердия, марантическом эндокардите и криоглобулинемии.
 - б. Диагностика.** Развивается внезапная безболезненная потеря зрения; глазное дно бледное с ярко красным пятном в области центральной ямки.
 - в. Лечение.** Обязательна срочная консультация офтальмолога. К неотложным мерам относятся массаж глазного яблока, введение α -адреноблокатора толазолина, 75 мг в/в, и аспирация водянистой влаги.
 4. **Преходящая монокулярная слепота** может развиваться у больных с выраженным тромбоцитозом (число тромбоцитов более 800 000 мкл⁻¹) при миелопролиферативных заболеваниях, особенно при тромбоцитемии и эритремии. Больным назначают антиагреганты (например, аспирин, 80—325 мг/сут) и химиотерапию. В тяжелых случаях применяют тромбаферез.

Литература

1. Hasegawa T, et al. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 2003; 52:1318.
2. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003;21:25.
3. Posner JB. Neurologic complications of cancer. FA Davis Co, Philadelphia, 1995.
4. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:975.
5. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21:167.