

ГИГАНТСКАЯ НЕОРГАННАЯ ЗАБРЮШИННАЯ ЛИПОСАРКОМА

Н. Крылов, доктор медицинских наук, профессор,
П. Ногтев, кандидат медицинских наук,

А. Баканов, Д. Винничук

Клиника факультетской хирургии №1 Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

E-mail: nnkrylov01@yandex.ru

Основным методом лечения забрюшинной липосаркомы является хирургическая операция. Полноценная предоперационная диагностика и адекватный алгоритм лечения таких больных возможны в условиях мультидисциплинарного подхода в современном лечебно-диагностическом центре. Комбинированный или комплексный подход могут улучшить результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: забрюшинная саркома, диагностика, лечение.

Опухоли, локализующиеся в собственно забрюшинном пространстве, между брюшинными листками брыжеек кишечника, подбрюшинно в полости таза и не имеющие органной принадлежности, объединены в понятие «неорганные забрюшинные опухоли» (НЗО). НЗО представляют собой гистологически гетерогенные доброкачественные и злокачественные новообразования, объединенные в одну группу по анатомическому принципу (локализация в забрюшинной клетчатке).

На долю ретроперитонеальных сарком приходится не более 1% всех злокачественных новообразований человека. По данным исследователей, 60–85% опухолей данной локализации являются злокачественными. Считают, что 1/3 всех забрюшинных злокачественных опухолей – саркомы и приблизительно 15% всех сарком мягких тканей локализуются забрюшинно. Характерной особенностью сарком ретроперитонеальной локализации является выраженная склонность к локальным рецидивам при относительно невысокой частоте метастазирования. Несмотря на то, что в настоящее время известно более 100 подвидов сарком и псевдосаркоматозных процессов, различающихся по клеточному фенотипу, схожесть клинических проявлений и вариантов лечения позволяет относить все морфологические варианты НЗО к одной нозологической единице.

Сложность диагностики и лечения НЗО обусловлена разнообразием морфологических типов опухолей, вариабельностью их синтопии, поздним появлением неспецифических клинических проявлений, сложностью интерпретации гистологической картины. Хотя хирургическое лечение является основным и наиболее эффективным, необходимость адъювантного лечения зависит от окончательной оценки риска прогрессирования заболевания.

Приводим наблюдение: 70-летняя пациентка с гигантской НЗО, сдавливавшей левую почку.

Большая Я., 70 лет, находилась в УКБ №1 МГМУ с 12.04.13 по 29.04.13 (история болезни №17267/13). Пациентка поступила в отделение в плановом порядке с жалобами на тяжесть, дискомфорт в верхних отделах живота, увеличение его размеров, общую сла-

бость. Из анамнеза: медленное увеличение размеров живота в течение 3 лет. В феврале 2013 г. появились дискомфорт в верхних отделах живота и общая слабость. При физическом осмотре в поликлинике и при УЗИ выявлено опухолевое образование, занимающее практически все отделы живота. При осмотре: живот увеличен в размерах, асимметричен из-за видимого выбухания его левой половины, где пальпируется плотное неподвижное безболезненное образование с ровной поверхностью, размером 30×20 см. В правой половине живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги. Притупления в отлогих местах живота не выявлено. Физиологические отправления не нарушены. *Per rectum:* ампула прямой кишки пуста, на высоте введенного пальца через переднюю стенку нечетко пальпируется нижний полюс опухоли, патологических выделений нет. Анализы крови и мочи без патологических признаков. При УЗИ, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости: левую половину брюшной полости и малого таза занимает образование, гиподенное, состоящее из 3 узлов с ровным четким контуром, размерами: 1-й – 170×148×191 мм, 2-й – 255×148×140 мм, 3-й – 88×42×74 мм. Опухоль расположена забрюшинно, смещает органы брюшной полости (желудок, левую половину ободочной кишки и селезенку) и хвост поджелудочной железы кпереди и вправо. Узлы окружают и сдавливают левую почку, смещая ее вниз и медиально (см. рисунок). Эзогастродуоденоскопия: патологических изменений не выявлено. Поставлен клинический диагноз: гигантская неорганная забрюшинная многоузловая опухоль. С целью верификации диагноза выполнена чрескожная пункционная биопсия забрюшинной опухоли под контролем УЗИ. Цитологическое исследование №280/1699-1700: **цитограмма мягкотканной мезенхимальной опухоли (возможно – сосудистой); гистологическое исследование №1743/11719: в препарате – рыхлая соединительная ткань с единичными лимфоцитами и гистиоцитами (гистиоцитома? лимфома?)**

17.04.13 больной выполнена операция срединной лапаротомии, комбинированное удаление гигантской забрюшинной неорганной мезенхимальной опухоли и нефрэктомия слева единым блоком. Общие размеры опухоли – 35×25×25 см (масса – около 9 кг). Узлы в капсуле, бледно-желтого цвета, мягкоэластической консистенции. Левая почка располагалась между 2 крупными узлами опухоли, из которых выходили ее сосудистая ножка и мочеточник. Гистологическое исследование №2996/19929-40: **картина гистиоцитомы с участками некроза, кровоизлияния и воспаления (для уточнения субтипа необходимо иммуногистохимическое – ИГХ – исследование); гидронефроз удаленной почки.**

ИГХ-исследование: опухольевая ткань представлена эозинофильной, местами – миксоматозной волокнистой тканью, со скоплениями липоцитов и наличием гиперхромных клеток. Лимфоидные клетки формируют фолликулы с реактивными центрами. Среди скоплений и в окружающей ткани – большое количество плазматических клеток. Клеточный инфильтрат содержит большое количество макрофагов CD68⁺ с высокой пролиферативной активностью (Ki67⁺). Заключение: **высокодифференцированная липосаркома, имеющая воспалительный вариант строения.**

Послеоперационное течение гладкое, без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Выписана с рекомендацией проведения адьювантного лечения. Осмотрена через 5 мес после операции: признаков рецидива заболевания нет.

Чаще всего саркомы мягких тканей выявляют на конечностях (50%), у 10–15% больных – на туловище, у 8–10% – на голове и шее; забрюшинная локализация свойственна 15% пациентов.

Забрюшинные саркомы образуются из производных мезенхимы, в онтогенезе дающей начало соединительной ткани, сосудам, мышцам, тканям опорно-двигательного аппарата, серозным оболочкам, кроветворной системе, развивающимся из мезенхимальных стволовых клеток. Забрюшинные саркомы обычно отличаются клеточным атипизмом, выраженным иногда в такой степени, что установить истинное происхождение опухоли практически невозможно. Кроме того, при определенных условиях саркомы могут развиваться из производных всех 3 зародышевых листков, о чем следует помнить при определении гистопринадлежности новообразования: в структуре опухоли в уродливой форме часто проявляются черты исходных эмбриональных клеток. Идентификация гистологической принадлежности злокачественных мезенхимальных опухолей, особенно низкой степени дифференцировки, в ряде случаев возможна только с применением электронной микроскопии, иммуноморфологических методов, исследования ряда опухолевых маркеров, а также панели генетических исследований. У нашей пациентки, несмотря на высокодифференцированный характер саркомы, стандартные цитологическое и гистологическое исследования дали противоречивые заключения.

В представленном клиническом случае мы наблюдали экспансивный рост опухоли. В отличие от характерного для большинства злокачественных новообразований инфильтрирующего (инвазивного) роста, когда клетки опухоли врастают за ее пределы в окружающие ткани и разрушают их, при экспансивном росте опухоль растет «сама из себя», отодвигая окружающие ткани. При данном виде опухолевого роста происходит атрофия паренхиматозных элементов окружающей опухоль ткани (у нашей больной – левой почки), развивается коллапс стромы и опухоль как бы инкапсулируется. Экспансивный рост опухоли был медленным, что более характерно для доброкачественных новообразований.

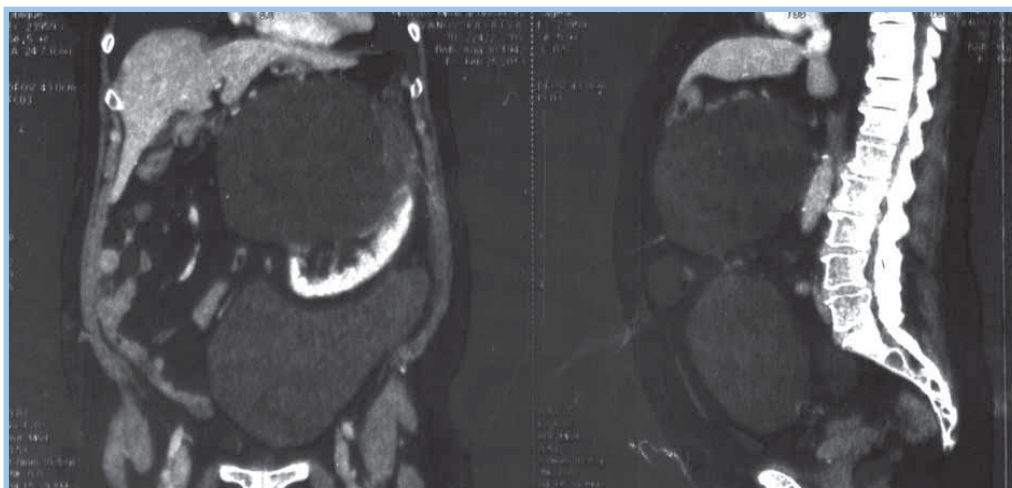
Исторически большинство забрюшинных опухолей относили к злокачественным гистиоцитомам. Современные возможности морфологического исследования с определением поверхностных маркеров опухолевой клетки позволяют точнее определять различные варианты НЗО. К их наиболее распространенным гистологическим подтипам в настоящее время относят липосаркому (40–45% наблюдений), лейомиосаркому (25–30%), злокачественную фиброзную гистиоцитому (5–10%), фибросаркому (5–7%). Приблизительно 50% всех забрюшинных сарком имеют высокую степень дифференцировки.

Липосаркома – самый частый вариант НЗО; прогноз при ней в целом хуже, чем при липосаркоме туловища и конечностей, что объясняют более поздней диагностикой. Выделяют следующие ее варианты: высокодифференцированную, недифференцированную, миксоидную и круглоклеточную. Местный рецидив этого новообразования характеризуется всякий раз появлением все менее дифференцированных форм и прорастанием опухоли в соседние органы.

Забрюшинная лейомиосаркома неоднородна по источникам происхождения, что отражается на течении заболевания и прогнозе. Наиболее агрессивный вариант развивается из стенки крупных сосудов (7–10% всех лейомиосарком). Средняя продолжительность жизни и безрецидивного периода у таких пациентов в 3–4 раза меньше, чем у больных с опухолью другой локализации или иного субтипа.

Основными факторами прогноза риска прогрессирования заболевания и 5-летней безрецидивной переживаемости считают: степень злокачественности (при количестве митозов от 0 до 1 в 10 полях зрения выживаемость больных – >80%, а при выявлении более 9 митозов в 10 полях – около 30%); гистологический тип (при липосаркоме прогноз лучше, чем у больных с лейомиосаркомой и злокачественной шванномой); размер опухоли (худший прогноз при опухоли >10 см и ее мультифокальном росте); полноценность хирургического удаления опухоли и характер адьювантного лечения.

НЗО на ранней стадии, как правило, не имеет специфичных симптомов, поскольку опухоль возникает и растет в мягких тканях, легко отесняя по ходу роста и по мере увеличения размеров прилегающие ткани. Чаще всего первым симптомом НЗО является безболезненное новообразование, пальпируемое через брюшную стенку. Однако со временем в процессе роста опухоли возможно ее прорастание или сдавливание ею окружающих органов и тканей, сосудов, мышц и нервов, что может сопровождаться появлением болезненных ощущений. Чаще всего при первичном обращении больные НЗО предъявляют жалобы на чувство дискомфорта в животе, лихорадку, симптомы анемии, снижение массы тела. Грамотно проведенное физическое обследование позволяет более чем в 50% случаев предположить забрюшинную опухоль. Саркомы данной локализации выявляют, как правило, при достижении ими размеров 10 см в диаметре и более.



КТ органов брюшной полости больной Я.; видна многоузловая гигантская забрюшинная опухоль, сдавливающая левую почку и отесняющая вправо органы брюшной полости

Основные вопросы, на которые важно получить ответ в ходе предоперационного обследования, сводятся к получению сведений о гистологическом строении опухоли, локализации и синтопии образования, количестве и размерах опухолевых узлов и степени распространенности процесса. Наиболее полную информацию по этим позициям можно получить при выполнении мультиспиральной КТ и пункции опухоли под контролем УЗИ. При дифференциальной диагностике НЗО следует помнить о первичных опухолевых поражениях двенадцатиперстной кишки, почек, надпочечников, периферических нервных ганглиев и нервных стволов, также расположенных забрюшинно.

При оценке резектабельности саркомы надо учитывать, что она в отличие от аденокарциномы (особенно если саркома первичная, а не рецидивная) таких же или более крупных размеров реже и позже, чем рак, дает отдаленные метастазы и прорастает в соседние органы и магистральные сосуды.

Особенностью саркомы мягких тканей конечностей является раннее появление отдаленных метастазов, в то время как для забрюшинной саркомы более характерно появление локального рецидива. Считают, что в сроки от 5 до 10 лет в среднем у 50–80% радикально оперированных больных возможно возникновение повторной опухоли той же локализации. Отдаленные метастазы наблюдают в среднем у 5–10% больных при забрюшинной липосаркоме (при других гистологических вариантах — у 15–35%). Чаще всего диагностируют метастазы в печень. У 20–30% больных с отдаленными метастазами они обнаруживаются в легких.

Однако у большинства больных местный рецидив и отдаленные метастазы обнаруживаются в первые 2–3 года после радикального лечения. Поэтому для их диагностики необходимо ранее оперированных больных подвергать КТ грудной клетки, живота и таза каждые 3–4 мес в первые 3 года после операции, затем — каждые 6 мес в течение последующих 2 лет и потом — ежегодно.

Проращение липосаркомы в стенку крупного сосуда (особенно если поражение захватывает более 180° его окружности) вынуждает прибегать к комбинированной резекции. Такой вариант («компарментальной» резекции *en bloc*) считают предпочтительнее попытки энуклеации опухоли, когда риск локального рецидива резко возрастает.

При удалении забрюшинной саркомы чаще всего единым блоком с ней производят резекцию толстой кишки (30%) и нефрэктомиию (40–45%). Это связано с возникновением липосаркомы из паранефральной или параколической клетчатки. Показанием к нефрэктомии считают инвазию опухоли или полное окружение (инкапсуляцию) органа узлами опухоли. Другие органы (тонкая кишка, поджелудочная железа, мочевого пузырь) вовлекаются в опухоль реже. Общая частота комбинированных резекций — 65–85%.

Такая тактика сопряжена с увеличением риска интра- и послеоперационных осложнений. Но пациент, избежавший их, проживет дольше, чем больной после менее травматичной, но и менее радикальной энуклеации опухоли. Хотя комбинированное удаление опухоли не гарантирует выздоровления, вероятность такого исхода в 2 раза выше. Однако установлено, что удаление рядом расположенного, но не пораженного органа не влияет на исход заболевания. Полное удаление опухоли с получением гистологически «чистого» края резекции достигается в среднем у 70% больных.

Инвазия магистральных артерий и вен (нижней полой вены, аорты) сопряжена с оценкой риска резекции сегмента сосуда с одномоментной реконструктивной операцией.

Альтернатива операции шунтирования сосуда — его перевязка или эксплорация. Следует помнить, что сосудистый шунт, установленный в ложе удаленной опухоли, может быть в последующем инфицирован и (или) тромбирован. В то же время после перевязки нижней полой вены у больных закономерно возникает выраженный стойкий отек нижних конечностей.

Частота послеоперационных осложнений после радикального и циторедуктивного (неполного) удаления опухоли приблизительно одинакова, но отдаленный прогноз различен. Таким образом, у больных после паллиативных резекций достаточно высок риск осложнений, но нет отдаленной перспективы. Поэтому хирургу важно определить объем операции по данным до- и интраоперационного обследования до того, как пройдена «точка невозврата».

Методами доказательной медицины не установлены гипотетические преимущества неоадьювантной (предоперационной) химиотерапии (ХТ) перед послеоперационной в лечении НЗО. Есть мнение, что она может снижать травматичность хирургического вмешательства. Кроме того, больные, которым требуется нефрэктомия, легче переносят ХТ до операции, чем после нее, из-за выраженной нефротоксичности используемых химиопрепаратов.

В то же время адьювантная ХТ статистически достоверно, по мнению большинства исследователей, увеличивает безрецидивный послеоперационный период и снижает частоту рецидивов мягкотканых сарком, особенно явно (показатели различаются почти в 3 раза) — у пациентов со II и III степенью злокачественности опухоли. Однако указанные данные получены преимущественно у больных с мягкотканой саркомой туловища и конечностей, в то время как группы больных НЗО чаще всего малочисленны и гетерогенны, что затрудняет экстраполяцию и интерпретацию результатов кохортных обзоров.

Работ, в которых приводятся доказанные преимущества использования до- или послеоперационного применения лучевой терапии (ЛТ) при НЗО, нами не найдено. Чаще всего на этих пациентов переносят принципы ЛТ больных с мягкотканой саркомой конечностей. Однако решение о сроке проведения облучения и дозе должно учитывать вероятную токсичность лечения и возможное повреждение расположенных рядом органов живота. Так, следует помнить, что при саркоме конечности больной получает дозу от 60 до 75 Гр, в то время как петли тонкой и толстой кишки не должны подвергаться воздействию более 45 Гр в связи с высоким риском лучевого энтерита.

Если учитывать частоту послеоперационных осложнений, локального рецидива и выживаемость, предоперационная ЛТ не имеет преимуществ перед послеоперационной. В частности, при неоадьювантном воздействии возрастает частота осложнений со стороны послеоперационной раны (нагноение, расхождение швов). Компромиссный вариант — интраоперационная ЛТ. Считают, что в этом случае частота постлучевых осложнений не превышает 14–15%.

Сложнее всего определять тактику лечения при возникновении рецидива заболевания. Хирургическое воздействие следует планировать при возможности безопасного полного или частичного (циторедуктивная операция) удаления опухолевого узла. Кроме того, специалисты указывают на необходимость интраперитонеальной гипертермической ХТ. Наш опыт показывает, что каждый следующий рецидив НЗО возникает через более короткий промежуток времени, а степень злокачественности опухоли увеличивается. Вероятность пол-

ного удаления рецидивного узла прогрессивно снижается при каждом следующем рецидиве.

В настоящее время доказана возможность продления жизни больных с дистантными отсевами опухоли методом резекции легкого или печени вместе с одиночными метастазами. Так, при метастазэктомии из легкого частота 5-летней переживаемости возрастает с 13 до 35–39%, а при анатомической или перипухолевой резекции печени она достигает 25%.

Не существует единого подхода к назначению и обоснованию выбора препаратов для ХТ при липосаркомах забрюшинной клетчатки, хотя чаще всего указывают на необходимость применения ифосфамида и доксорубина. Альтернативой может быть доксетачел в сочетании с гемцитабином.

Таким образом, длительное бессимптомное течение болезни, большие размеры опухоли приводят к необходимости выполнения комбинированной операции у большинства больных с забрюшинной липосаркомой. Чаще всего в процессе комбинированного хирургического лечения удаляют почку. Комбинированные операции позволяют повысить радикализм лечения и достичь приемлемых отдаленных результатов. Необходимость дополнения хирургического вмешательства ХТ и ЛТ в до- и послеоперационном периоде нуждается в специальном обосновании.

Список рекомендуемой литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru.

GIANT NON-ORGAN RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA

Professor N. Krylov, MD; P. Nogtev, Candidate of Medical Sciences; A. Babanov, D. Vinnichuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The treatment of retroperitoneal sarcomas is based on surgical resection. All diagnostic algorithms and other treatment modalities should be managed by a multidisciplinary team at a high-volume center that focuses on the care of patients with sarcoma. The decision for preoperative therapy – chemotherapy or radiation – should be based on optimizing the patient for surgical resection.

Key words: retroperitoneal liposarcoma, diagnosis, treatment

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

В. Косарев, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор,
С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Статья посвящена профессиональной бронхиальной астме (ПБА) – широко распространенному среди работающих в промышленности, сельском хозяйстве и медицинских работников профессиональному заболеванию. Приводятся ведущие этиологические факторы и профессиональные группы, в которых возможно развитие ПБА, описываются особенности клиники, диагностики, лечения и профилактики заболевания согласно современным российским и международным рекомендациям.

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма, этиологические факторы, лечение, диагностика.

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) – хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой обструкцией и (или) гиперреактивностью бронхов, проявляющееся эпизодами затрудненного дыхания, свистом в груди, кашлем и этиологически обусловленными веществами, воздействующими на респираторный тракт на рабочем месте [1, 3]. Согласно Глобальной стратегии по бронхиальной астме (2011), астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги [5].

ПБА известна с начала XVIII века, когда была описана астма аптекарей (ипекакуановая астма), а также астма меховщиков, развивающаяся под воздействием урсола.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с патогенезом выделяют следующие типы ПБА [2, 3].

1. **Иммунологическая ПБА, или ПБА, связанная с гиперчувствительностью.** Для развития сенсibilизации к этиологическому фактору необходимо какое-то время, и, следовательно, должен существовать латентный период между воздействием этого фактора и появлением симптомов заболевания. В зависимости от этиологических факторов выделяют следующие подтипы иммунологической ПБА:

- иммунологическая ПБА, вызванная высокомолекулярными соединениями; при этом задействованы иммунологические механизмы, включая IgE;
- иммунологическая ПБА, вызванная низкомолекулярными соединениями; в этих случаях нет четкого подтверждения участия IgE.

2. **Неиммунологическая ПБА, или ПБА, индуцированная ирритантами.** ПБА этого типа является результатом раздражения или токсического поражения дыхательных путей. Она