



*Мы посвящаем эту книгу всем нашим  
пациентам, которые доверяют нам и ока-  
зывают нам честь, позволяя лечить и забо-  
титься о них*

# Содержание

---

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	11
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	12
Авторы . . . . .	17
Благодарность . . . . .	19
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	20
Введение . . . . .	22
<b>Часть I. Основы: понимание и оценка злокачественных новообразований брюшины</b> . . . . .	<b>27</b>
1. Опухоли аппендикса и псевдомиксома брюшины: «парадигма» злокачественных новообразований брюшины . . . . .	29
1.1. Введение . . . . .	29
1.2. Опухоли аппендикса . . . . .	30
1.3. Псевдомиксома брюшины . . . . .	35
2. Колоректальные перитонеальные метастазы . . . . .	45
2.1. Введение . . . . .	45
2.2. Диагностика и оценка . . . . .	46
2.3. Методы лечения, результаты и роль циторедуктивной операции и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии . . . . .	46
2.4. Научные доказательства и подходы к проведению циторедуктивной операции и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии у пациентов с колоректальными перитонеальными метастазами. . . . .	49
2.5. Профилактика колоректальных перитонеальных метастазов . . . . .	53
2.6. Синхронные метастазы в печень и по брюшине при колоректальном раке . . . . .	59
3. Мезотелиома брюшины . . . . .	67
3.1. Введение . . . . .	67
3.2. Классификация мезотелиом брюшины . . . . .	67
3.3. Клиническая картина мезотелиомы брюшины . . . . .	69
3.4. Системная терапия мезотелиомы брюшины . . . . .	69
3.5. Полная циторедукция и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при мезотелиоме брюшины . . . . .	70

---

4. Различные злокачественные новообразования брюшины .....	77
4.1. Введение .....	77
4.2. Рак желудка .....	77
4.3. Профилактика прогрессирования заболевания с применением циторедукции и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии у пациентов страдающих раком желудка .....	78
4.4. Рак яичников .....	80
4.5. Редкие виды опухолей .....	83
5. Количественная оценка степени тяжести поражения брюшины .....	87
5.1. Введение .....	87
5.2. Стадирование рака брюшины .....	87
5.3. Прогностические и предсказывающие факторы .....	91
5.4. Оценка индекса полноты циторедукции .....	94
5.5. Альтернативный выбор: индекс перитонеального канцероматоза во взаимосвязи с другими факторами .....	94
6. Методы лучевой диагностики злокачественных новообразований брюшины .....	99
6.1. Введение .....	99
6.2. Методы лучевой диагностики .....	99
6.3. Методы лучевой диагностики при злокачественных новообразованиях брюшины .....	102
6.4. Опухоли аппендикса .....	104
6.5. Мезотелиома брюшины .....	106
6.6. Метастазы по брюшине .....	108
6.7. Влияние результатов лучевой диагностики на принятие решения о проведении хирургической операции .....	108
6.8. Экстраперитонеальные метастазы .....	111
6.9. Роль визуализирующих исследований в профилактике послеоперационных осложнений .....	111
6.10. Визуализационный контроль после лечения .....	113
<b>Часть II. Диалог: внутрибрюшная химиотерапия   и циторедуктивная хирургия</b> .....	<b>117</b>
7. Внутрибрюшная химиотерапия .....	119
7.1. Введение .....	119
7.2. Принципы внутрибрюшной химиотерапии .....	121

7.3. Химиотерапевтические препараты для гипертермической внутрибрюшной химиотерапии . . . . .	123
7.4. Внутрибрюшная химиотерапия в Институте изучения злокачественных новообразований брюшины в Бейзингстоке . . . . .	126
8. Анестезиологическое обеспечение периоперационного периода . . . . .	133
8.1. Введение . . . . .	133
8.2. Предоперационная подготовка . . . . .	133
8.3. Обсуждение возможных рисков . . . . .	135
8.4. Интраоперационное ведение пациента . . . . .	136
8.5. Особенности ведения пациента во время гипертермической внутрибрюшной химиотерапии . . . . .	139
9. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия . . . . .	143
9.1. Хирургические и технические аспекты . . . . .	143
9.2. Ревизия брюшной полости . . . . .	144
9.3. Циторедукция . . . . .	145
9.4. Правосторонняя перитонэктомия . . . . .	145
9.5. Сальник и верхний левый квадрант брюшины . . . . .	146
9.6. Левосторонняя париетальная и тазовая перитонэктомия . . . . .	147
9.7. Перитонэктомия верхнего правого квадранта . . . . .	150
9.8. Тонкая кишка . . . . .	151
9.9. Этап гипертермической внутрибрюшной химиотерапии . . . . .	153
9.10. Реконструкция . . . . .	153
10. Послеоперационный уход . . . . .	157
10.1. Введение . . . . .	157
10.2. Интенсивная терапия и реанимация . . . . .	157
10.3. Вспомогательная искусственная вентиляция легких . . . . .	158
10.4. Поддержка кровообращения . . . . .	159
10.5. Коррекция свертывающей системы крови . . . . .	160
10.6. Функция почек . . . . .	160
10.7. Питание . . . . .	161
10.8. Анальгезия . . . . .	161
11. Послеоперационные осложнения . . . . .	165
11.1. Введение . . . . .	165
11.2. Со стороны желудочно-кишечного тракта и органов брюшной полости . . . . .	165

11.3. Сердечно-легочные осложнения . . . . .	168
11.4. Геморрагические осложнения . . . . .	169
11.5. Тромбоэмболические осложнения . . . . .	169
11.6. Гематологические осложнения . . . . .	170
11.7. Другие осложнения . . . . .	171
11.8. Прогнозирование риска и осложнений . . . . .	171

---

**Часть III. Заключение: современная медицинская помощь и будущие варианты лечения** 175

---

12. Гистопатологические аспекты злокачественных новообразований брюшины . . . . .	177
12.1. Введение . . . . .	177
12.2. Опухоли аппендикса . . . . .	178
12.3. Опухоли брюшины из мезотелия . . . . .	184
12.4. Метастатическая карцинома яичников/маточных труб . . . . .	186
12.5. Первичные злокачественные новообразования брюшины немезотелиального происхождения . . . . .	189
13. Протоколы послеоперационного наблюдения за пациентами со злокачественными новообразованиями брюшины . . . . .	195
13.1. Введение . . . . .	195
13.2. Стратегии послеоперационного наблюдения . . . . .	195
13.3. Факторы риска рецидива болезни . . . . .	197
13.4. Подтверждение рецидива болезни с помощью методов лучевой диагностики . . . . .	198
13.5. Выводы . . . . .	200
14. Рецидив псевдомиксомы брюшины . . . . .	203
14.1. Введение . . . . .	203
14.2. Частота возникновения и факторы риска развития рецидива . . . . .	203
14.3. Наблюдение . . . . .	204
14.4. Лечение . . . . .	205
14.5. Снижение риска . . . . .	207
14.6. Перспективные направления . . . . .	208
15. Перспективные направления в лечении злокачественных новообразований брюшины . . . . .	211
15.1. Введение . . . . .	211

15.2. Генетический и молекулярный анализ для понимания механизма развития злокачественных новообразований брюшины. ....	211
15.3. Внутрив брюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. ....	220
15.4. Модифицированная поливисцеральная трансплантация тонкой кишки и передней брюшной стенки у пациентов с терминальной стадией псевдомиксомы брюшины .....	224
<b>Предметный указатель</b> .....	<b>233</b>

ЧАСТЬ I

Основы: понимание  
и оценка злокачественных  
новообразований  
брюшины

---



# Опухоли аппендикса и псевдомиксома брюшины: «парадигма» злокачественных новообразований брюшины

АКАШ МЕХТА, ТОМ СЕСИЛ

## ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

- Понять феномен перераспределения, лежащий в основе модели распространения злокачественных новообразований брюшины.
- Понять, что опухоли аппендикса и псевдомиксома брюшины являются моделью для анализа злокачественных новообразований брюшины.
- Пересмотреть современные принципы классификации опухолей аппендикса и псевдомиксомы брюшины, а также причисление псевдомиксомы брюшины к злокачественным новообразованиям брюшины.
- Изучить алгоритмы ведения пациентов с опухолями аппендикса и псевдомиксомой брюшины.

## 1.1. ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования брюшины относят к группе первичных и метастатических опухолей, распространяющихся на брюшину. Существует несколько установленных путей распространения опухолевых клеток, которые циркулируют по организму вместе с перитонеальной жидкостью. В норме (при отсутствии злокачественных новообразований брюшины) перитонеальная жидкость циркулирует по направлению вверх в поддиафрагмальное пространство благодаря колебаниям внутрибрюшного давления во время дыхания и перистальтике кишечника. Большая часть перитонеальной жидкости поднимается вверх через правый латеральный канал в правое поддиафрагмальное простран-

ство, поскольку правый латеральный канал глубже и шире левого, а прямой циркуляции жидкости из правого поддиафрагмального пространства в левое препятствует серповидная связка. Конечный этап циркуляции перитонеальной жидкости состоит в ее прохождении в полость таза через инфрамезоколическое пространство.

Скопление перитонеальной жидкости и вектор ее оттока формируется в следующих зонах брюшной полости.

- Полость таза (карман Дугласа у женщин и ретровезикальное пространство у мужчин).
- Илеоцекальная область.
- Верхняя часть брыжейки сигмовидной кишки.
- Правый латеральный канал.

В результате действия этого механизма и феномена перераспределения опухо-

ли, которые распространяются трансцелломическим путем, ведут себя довольно предсказуемо (рис. 1.1, см. цв. вклейку). Опухолевые клетки скапливаются в зонах абсорбции перитонеальной жидкости (в основном большой и малый сальник, диафрагмальные поверхности), а также под действием силы тяжести в полости таза при относительной сохранности под-

вижных органов, особенно тонкого кишечника [1]. Такой путь распространения обычно наблюдается при псевдомиксому брюшины, вызванной высококодифференцированной опухолью аппендикса. Список других видов опухолей, способных вызывать клинически значимую диссеминацию опухолевых клеток в брюшину, представлен в табл. 1.1.

**Таблица 1.1.** Основные виды опухолей и опухолевидных образований брюшины

Первичные опухоли	Метастатические опухоли
<p>Мезотелиома брюшины.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Высокодифференцированная мезотелиома:               <ul style="list-style-type: none"> <li>мультикистозная мезотелиома брюшины;</li> <li>хорошо дифференцированная папиллярная мезотелиома брюшины.</li> </ul> </li> <li>Диффузная злокачественная мезотелиома брюшины:               <ul style="list-style-type: none"> <li>эпителиоидная;</li> <li>саркоматоидная;</li> <li>комбинированная.</li> </ul> </li> </ul> <p>Первичный рак брюшины.            Мезотелиальные кисты/кишечные дупликационные кисты.            Кистозная лимфангиома.            Фиброматоз.            Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль</p>	<p>Опухоли аппендикса.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденокарцинома:               <ul style="list-style-type: none"> <li>слизееобразующая аденокарцинома;</li> <li>аденокарцинома желудочно-кишечного тракта;</li> <li>аденокарцинома из бокаловидных клеток.</li> </ul> </li> <li>ПМБ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>бесклеточные муцинозные массы;</li> <li>высокодифференцированная слизееобразующая карцинома брюшины;</li> <li>низкодифференцированная слизееобразующая карцинома брюшины ± перстневидноклеточная карцинома.</li> </ul> </li> </ul> <p>Колоректальные перитонеальные метастазы (КПМ).            Рак желудка.            Рак яичников.            Рак урахуса.            Рак поджелудочной железы и т.д.</p>

## 1.2. ОПУХОЛИ АППЕНДИКСА

На опухоли аппендикса приходится 0,4–1% от всех злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта; ежегодный уровень заболеваемости составляет 10 случаев на миллион, из которых около 25% имеют злокачественную природу [2–4]. По имеющимся оценкам, не менее 50% подобных случаев проявляются клиникой острого аппендицита, а остальные диагностируются либо при гистопатологическом анализе образца, взя-

того в ходе аппендэктомии, либо случайным образом при визуализации кистозно измененного отростка во время лучевой диагностики. На основании результатов отчетов о проведении большого числа аппендэктомий можно сделать вывод о том, что распространенность опухолей аппендикса колеблется от 0,7 до 1,7% [2].

Несмотря на то что в аппендиксе могут присутствовать метастазы, мигрирующие из первичных очагов (включая рак яичников, рак ободочной кишки и меланому), большинство опухолей аппендикса явля-

ются первичными. Существуют различные системы классификации первичных опухолей аппендикса; из них наиболее подробной является классификация, пред-

ложенная Мисдраджи и Янгом в 2004 г. [5] и включенная в недавно согласованную классификацию опухолей аппендикса (табл. 1.2) [6].

**Таблица 1.2.** Классификация опухолей аппендикса

<b>Первичные опухоли аппендикса</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эпителиальные.           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доброкачественные.               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Тубулярная/трубчато-ворсинчатая/ворсинчатая аденома со слабой или высокой степенью дисплазии.</li> <li>♦ Зубчатая аденома с/без дисплазии.</li> </ul> </li> <li>• Злокачественные.               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Муцинозная опухоль аппендикса низкой степени злокачественности (LAMN): муцинозное новообразование низкой степени злокачественности (без признаков инвазивного роста) и выполнение любого из следующих условий:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– разрушение мышечной пластинки слизистой оболочки;</li> <li>– подслизистый фиброз;</li> <li>– «проталкивающая инвазия»: экспансивный или дивертикулообразный рост;</li> <li>– скопление бесклеточного муцина в стенке аппендикса;</li> <li>– образование ворсинчатой опухоли, гиперплазия плоского эпителия;</li> <li>– разрыв аппендикса;</li> <li>– муцин и/или клетки вне аппендикса.</li> </ul> </li> <li>♦ Муцинозная опухоль аппендикса высокой степени злокачественности (HAMN): муцинозная опухоль со структурными особенностями LAMN, но с большим количеством атипичных клеток (без инвазивного роста).</li> <li>♦ Муцинозная аденокарцинома (высоко/умеренно/низкодифференцированная): муцинозная опухоль с инфильтративным ростом.</li> <li>♦ Низкодифференцированная муцинозная перстневидноклеточная аденокарцинома: перстневидноклеточный рак, при котором перстневидноклеточный компонент составляет <math>\leq 50\%</math> опухоли.</li> <li>♦ Муцинозная перстневидноклеточная карцинома: опухоль, в которой преобладает перстневидноклеточный компонент (более 50%).</li> <li>♦ Аденокарцинома (высоко/умеренно/низкодифференцированная): не муцинозная аденокарцинома.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Неэпителиальные.           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Карциноидная опухоль.               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Классическая нейроэндокринная опухоль.</li> <li>♦ Карциноидная опухоль из бокаловидных клеток:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– группа А (классификация по Тангу): карциноид из бокаловидных клеток (GCC);</li> <li>– группа В (классификация по Тангу): перстневидноклеточная аденокарцинома (ранее карциноид из бокаловидных клеток при наличии перстневидных клеток);</li> <li>– группа С (классификация по Тангу): низкодифференцированная аденокарцинома (ранее карциноид из бокаловидных клеток).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Мезенхимальная опухоль.               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Гастроинтестинальная стромальная опухоль.</li> <li>♦ Неврома.</li> <li>♦ Саркома.</li> <li>♦ Лимфома</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Доброкачественные эпителиальные опухоли аппендикса морфологически напоминают виды аденом и полипов, выявляемых в толстой и прямой кишке, хотя в основе большинства подобных новообразований лежат другие генетические аномалии [7–11]. В целом лечение таких опухолей заключается в обычной аппендэктомии или частичной цекэктомии в случае поражения основания червеобразного отростка [2].

Злокачественные эпителиальные опухоли аппендикса варьируются от высокодифференцированных муцинозных новообразований аппендикса до аденокарцином. Эта классификация основана на таких критериях, как степень клеточной атипии и наличие или отсутствие инфильтративного роста опухоли.

### 1.2.1. МУЦИНОЗНАЯ ОПУХОЛЬ АППЕНДИКСА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

К муцинозным опухолям аппендикса низкой степени злокачественности относят все муцинозные опухоли с низкой клеточной атипией (этот термин заменил собой ранее употреблявшиеся определения, например мукоцеле аппендикса, муцинозная цистаденома и т.д.). Мукоцеле аппендикса — относительно редкое патологическое состояние, впервые описанное Рокитански в 1842 г. и характеризующееся расширением его просвета вследствие скопления большого количества жидкого слизистого содержимого независимо от этиологии заболевания; причиной возникновения мукоцеле может стать эпителиальное новообразование, но в большинстве случаев патогенез заболевания остается невыявленным (иногда фактором, провоцирующим появление патологии, становится сужение просвета аппендикса из-за фекалий).

LAMN метастазирует трансцеломическим путем после (часто бессимптомного) разрыва аппендикса, который приводит к распространению муцина по брюшине (с/без клеток эпителия, продуцирующих муцин) и к развитию клинического синдрома, известного как псевдомиксома брюшины (ПМБ). Риск развития ПМБ, вызванной LAMN, до конца не установлен. Результаты одного популяционного исследования доказывают, что приблизительно 20% муцинозных опухолей аппендикса приводят к развитию ПМБ [3]. На основании недавно проведенного исследования было установлено, что риск развития ПМБ после резекции муцинозной опухоли составляет 52%, при этом степень злокачественности первичной опухоли аппендикса не учитывалась [12]. Результаты еще одного исследования с участием 41 пациента подтверждают отсутствие возникновения ПМБ после резекции первичной опухоли в течение среднего периода наблюдения, который составил 5 лет [13]. Согласно выводам, сделанным на основании другого исследования, в котором приняли участие 22 пациента, риск развития ПМБ в течение приблизительно 4 лет составляет 23% [14]. Таким образом, имеются значительные различия в скорости развития ПМБ у пациентов с локализованной опухолью аппендикса; более того, собранные данные либо устарели, либо ограничены небольшой популяцией и/или относительно непродолжительным периодом наблюдения. Результаты факторного анализа в рамках популяционного исследования разных когорт пациентов, проведенного группой Калифорнийского университета в Сан-Диего, установили взаимосвязь между риском развития ПМБ и наличием муцина и клеток эпителия вне аппендикса: 1,8% при отсутствии внеклеточного муцина и клеток эпителия, а также 6,5% при наличии ацеллюлярного

муцина и 26,5% при наличии клеток эпителия вне аппендикса.

В случае отсутствия перфорации LAMN и симптомов муцинозного новообразования вне аппендикса пациенту показана аппендэктомия с последующим проведением радиологических, лабораторных и клинических исследований. Некоторым пациентам с перфорацией LAMN и отсутствием либо незначительным поражением брюшины может быть показана выжидательная тактика, а решение о проведении хирургической операции (см. раздел 1.3) может быть отложено до появления симптомов (прогрессирующего) рака брюшины. Однако в случае явного или потенциального развития ПМБ в результате перфорации LAMN может потребоваться более обширная операция (см. раздел 1.3).

В одной системе классификации предлагается описание двух типов LAMN: LAMN I со скоплением муцина в червеобразном отростке и LAMN II со скоплением муцина и/или неопластических клеток, замещающих эпителий, в стенке подслизистой основы аппендикса и/или периаппендикулярной ткани с/без перфорации [15]. Пациентам с LAMN II рекомендуют проведение лапароскопической циторедуктивной операции и HIPEC для снижения риска распространения опухолевых клеток, хотя данные, подтверждающие преимущество этого метода по сравнению с более традиционным подходом «наблюдай и жди», отсутствуют [15, 16].

### 1.2.2. НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ АППЕНДИКСА

Муцинозные новообразования аппендикса высокой степени злокачественности (HAMN) входят в недавно выделенную группу муцинозных опухолей, похожих на LAMN, но с признаками клеточной

атипии, включая атипичные гиперхроматические клетки, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения и потерю клеточной полярности (см. главу 12) [6]. Эти опухоли развиваются подобно аденокарциномам и способны метастазировать в лимфатические узлы и брюшину. Однако количественное определение риска распространения метастазов в лимфатические узлы и брюшину у пациентов с HAMN отсутствует.

Тем не менее специалисты большинства онкологических центров рекомендуют пациентам с HAMN проведение правосторонней гемиколэктомии (в виде первичной операции либо завершающего этапа после аппендэктомии); более того, учитывая высокий риск метастазирования в брюшину, центры по борьбе с онкологическими заболеваниями все чаще предлагают более радикальные операции для снижения риска метастазирования и/или профилактические операции, сочетающие радикальную правостороннюю гемиколэктомию с правосторонней перитонэктомией, расширенную оментэктомию и (у женщин в постменопаузе) двустороннюю сальпингоофорэктомию (ДСО) в комплексе с HIPEC.

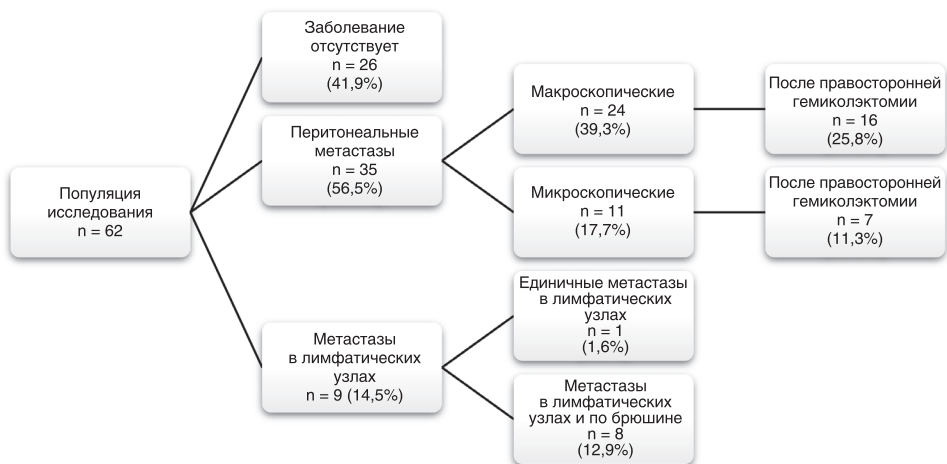
По имеющимся оценкам, ежегодная частота возникновения аденокарциномы аппендикса составляет 0,12 человека на миллион [2]. Обычно симптомы включают боль в правой подвздошной ямке и/или объемное образование в брюшной полости; приблизительно в 90% случаев у пациента диагностируют острый аппендицит. Поскольку у пациентов с аденокарциномой аппендикса отмечают высокий риск метастазирования в лимфатические узлы и брюшину, им часто рекомендуют проведение радикального хирургического вмешательства (включая радикальную правостороннюю гемиколэктомию, правостороннюю перитонэктомию, расширенную оментэктомию и ДСО) в комплексе с HIPEC, хотя этот подход до сих

пор считается спорным, поскольку многие врачи продолжают рекомендовать «простую» правостороннюю гемиколэктомию.

Ретроспективное изучение опыта сотрудников Института изучения злокачественных новообразований брюшины в Бейзингстоке по проведению циторедуктивных операций (ЦРО) и HIPEC у пациентов с НАМН, аденокарциномой аппендикса и карциномой из бокаловидных клеток без метастазов доказывает, что частота метастазирования в брюшину выше по сравнению с метастазированием в лимфатические узлы (57% и 15% соответственно); кроме того, у 37% пациентов зона поражения брюшины выходит за пределы стандартной правосторонней гемиколэктомии (рис. 1.2). Это говорит о том, что проведения правосторонней гемиколэктомии недостаточно для успешного излечения большей части таких пациентов [17]. Более того, единичные метастазы в подвздошно-ободочные лимфатические узлы наблюдались только у одного пациента (1,6%), что означает, что правосторонняя гемиколэктомию с целью выявления мета-

статических очагов в лимфоузлах не всегда должна проводиться в комплексе с ЦРО и HIPEC. Эти выводы наряду с недавно опубликованными данными об относительных достоинствах правосторонней гемиколэктомии в комплексе с ЦРО для определения степени злокачественности аденокарциномы аппендикса доказывают, что пациентам с низкодифференцированной опухолью аппендикса необходимо отдавать предпочтение методам лечения, состоящим в профилактике метастазирования опухолевых клеток по брюшине, а не правосторонней гемиколэктомии [18].

Опухоли аппендикса связаны с высокой частотой возникновения синхронных или метакронных колоректальных новообразований. Было подсчитано, что у более чем 50% пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями аппендикса развиваются синхронные или метакронные колоректальные новообразования; поэтому всем пациентам с опухолью аппендикса рекомендуется традиционная колоноскопия и колоноскопия под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) [2].



**Рис. 1.2.** Частота метастазирования по брюшине и в лимфатические узлы у пациентов с опухолями аппендикса высокой степени злокачественности (включая аденокарциному) при отсутствии предоперационных симптомов наличия метастазов

### 1.3. ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ

Псевдомиксома брюшины (ПМБ), также известная как «желеобразный живот», характеризуется и определяется накоплением большого количества муцина в брюшной полости. Это клиническое состояние возникает в результате действия феномена перераспределения при наличии первичной муцинозной опухоли [6]. Симптомы ПМБ включают муцинозный асцит, опухолевые импланты, патологическое утолщение большого сальника (рис. 1.3 и 1.4, см. цв. вклейку) и массивное поражение яичников у женщин (рис. 1.5, см. цв. вклейку). Этот термин, который буквально переводится как «ложная муцинозная опухоль брюшины», был впервые предложен Вертом в 1884 г., хотя первоначально считалось, что ПМБ вызвана первичным раком яичников, а не опухолью аппендикса [19].

Ранее ежегодная заболеваемость ПМБ оценивалась в 1–2 случая на миллион [3]; однако фактически этот показатель может достигать 3–4 операбельных случаев на миллион в год.

ПМБ почти всегда возникает при перфорации муцинозной опухоли аппендикса (рис. 1.6, см. цв. вклейку). В некоторых случаях макроскопическая картина перфорации отсутствует; предполагается, что в подобных случаях речь идет о более ранней зарубцевавшейся перфорации (рис. 1.7, см. цв. вклейку).

Перфорация опухоли аппендикса (часто скрытая и бессимптомная) приводит к распространению муцинозного содержимого и муцин-продуцирующих эпителиальных клеток в полости брюшины и их последующей диссеминации в соответствии с феноменом перераспределения. Чаще всего поражаются правый латеральный канал, правое и левое поддиафраг-

мальные пространства (включая селезенку), сальник и карман Дугласа (включая яичники и матку у женщин). Характерно, что при этом тонкий кишечник и его брыжейка остаются относительно сохраненными. Вероятно, это происходит из-за непрерывной перистальтики тонкого кишечника и неинфильтративной природы клеток (рис. 1.3) [20].

Как уже упоминалось, ранее считалось, что ПМБ вызвана первичным раком яичников [19]. Несмотря на то что некоторые опухоли яичников действительно могут становиться причиной распространения муцинозного компонента в брюшине, развитие ПМБ крайне редко связано с этими новообразованиями. Доброкачественные муцинозные опухоли яичников способны в случае перфорации выделять ацеллюлярное муцинозное содержимое в брюшину, но в подобных случаях резекция первичной опухоли приводит к выздоровлению пациентки. Муцинозные аденокарциномы яичников часто ведут себя как обычные аденокарциномы, а метастазы по брюшине обычно имеют локализованный характер, отличный от манифестации ПМБ. Исключением из этого правила является муцинозная опухоль низкой степени злокачественности, развивающаяся при тератоме яичника. Такая муцинозная опухоль, с морфологической и генетической точки зрения напоминающая муцинозную опухоль аппендикса, может приводить к развитию ПМБ [21, 22]. Отчасти можно утверждать, что существуют определенные «новообразования аппендикса», развивающиеся при тератоме яичника, которые ведут себя соответствующим образом.

Муцинозная аденокарцинома ободочной кишки часто метастазирует по брюшине, а иногда опухоли брюшины могут иметь клинические симптомы ПМБ. В одной группе у 4% пациентов с ПМБ был диагностирован первичный колоректальный рак [23].



Урахус часто выступает в качестве локализации первичных опухолей, которые похожи на муцинозные опухоли аппендикса и могут приводить к развитию ПМБ [24]. Эти опухоли с различной степенью клеточной дифференцировки во время иммуногистохимического исследования экспрессируют такие онкомаркеры желудочно-кишечного тракта, как CK20, CDX2 и MUC2.

К первичным новообразованиям, провоцирующим развитие ПМБ, также относят внутривисцеральные опухоли поджелудочной железы и опухоли органов желчевыводящей системы [25, 26], а также муцинозные кистозные новообразования брыжейки или прямой кишки [27, 28].

Традиционно ПМБ и опухоли аппендикса низкой степени злокачественности относили к доброкачественным или пограничным. Однако клинический опыт доказывает, что ПМБ относится к злокачественным опухолям.

В главе 12 мы подробно останавливаемся на том, что современная классификация ПМБ основана на клеточном компоненте муцина и степени его атипизма; в зависимости от этого выделяют ацеллюлярную муцинозную карциному брюшины низкой степени злокачественности, муцинозную карциному брюшины высокой степени злокачественности и муцинозную перстневидноклеточную карциному брюшины высокой степени злокачественности [6].

Хотя данная классификация позволяет выделить различные прогностические группы, у значительной части пациентов с диагностированной муцинозной карциномой брюшины низкой степени злокачественности наблюдается быстрое прогрессирование и/или ранний рецидив заболевания, что указывает на агрессивное поведение опухоли, не соответствующее результатам гистологического исследования. Действительно, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что вы-

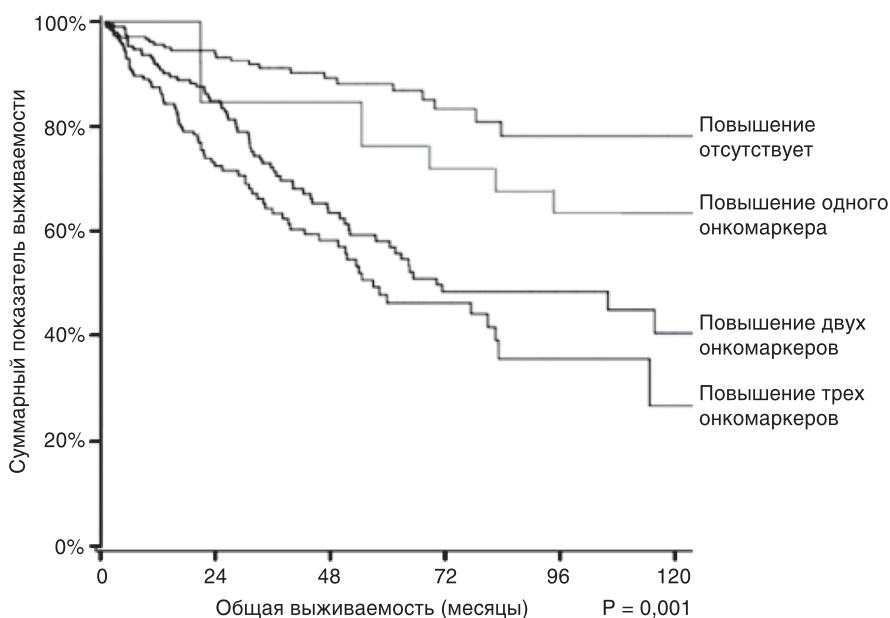
живаемость после ЦРО и НРЭС зависит не только от степени злокачественности опухоли. Наиболее сильная взаимосвязь была установлена с тремя онкомаркерами: РЭА, СА19.9 и СА-125 (рис. 1.8). Общая выживаемость пациентов с высокими значениями онкомаркеров заметно ниже независимо от степени злокачественности опухоли, установленной на основании результатов гистологического исследования [29].

Признаки и симптомы ПМБ включают боль в животе, напоминающую боль при аппендиците, увеличение объема живота (часто в сочетании с потерей веса в другом месте) и прогрессирующий муцинозный асцит, который приводит к образованию «желеобразного живота» [30]. ПМБ часто выявляют случайно во время визуализации поперечного сечения, лапаротомии или лапароскопических операций. В некоторых случаях симптомом ПМБ является скопление муцина в грыжевом мешке.

За последние два десятилетия метод диагностики ПМБ изменился в пользу результатов рентгенологического исследования вместо случайного обнаружения признаков заболевания во время хирургической операции. В 2000 г. ретроспективный анализ историй болезни 217 пациентов с ПМБ показал, что у большинства из них имелись подозрения на аппендицит или опухоль яичника [30]; с другой стороны, результаты недавнего анализа историй болезни 222 пациентов, прооперированных в Институте изучения злокачественных новообразований брюшины в Бейзингстоке в период с 2010 г. по 2012 г., показали, что приблизительно у 50% пациентов диагноз был поставлен на основании результатов визуализации поперечного сечения (неопубликованные данные).

При отсутствии лечения ПМБ болезнь прогрессирует, что приводит к развитию кишечной непроходимости, недостаточности питания и, в конечном итоге, к леталь-





**Рис. 1.8.** Общая выживаемость пациентов с псевдомиксомой брюшины с учетом повышения онкомаркеров

ному исходу. Кроме того, пациенты с high grade формой ПМБ подвергаются риску развития системного заболевания в результате диссеминации опухоли.

Основным методом лечения ПМБ является циторедуктивная операция (ЦРО) в комплексе с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (НПРЕС) [31]. Целью данного метода является макроскопическая резекция опухоли; это достигается за счет обширной резекции опухоли путем перитонэктомии в сочетании с резекцией внутренних органов. Стандартная циторедуктивная операция включает двустороннюю резекцию париетальной брюшины, радикальную резекцию большого и малого сальника, аппендэктомию или правостороннюю гемиколэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию (ДСО) (часто в сочетании с гистерэктомией у пациенток); также в зависимости от стадии заболевания диафрагмальную перитонэктомию, резекцию кишечника, резекцию желудка, резекцию капсулы пе-

чени, спленэктомию, тазовую перитонэктомию, а в случае обширного поражения органов таза — чрезбрюшную резекцию прямой кишки с формированием одноствольной концевой колостомы или петлевой илеостомы [32, 33]. Максимально полная циторедукция (CC0 или CC1, т.е. отсутствие макроскопически видимой опухоли или остаточная опухоль размером <2,5 мм) достигается приблизительно у 80% пациентов. Основным ограничением является обширное поражение тонкого кишечника и его оболочек. Пациентам, которым проведение полной циторедукции невозможно, выполняют удаление максимально возможного объема опухолевой ткани (major tumor debulking — MTD), которое обычно включает правостороннюю гемиколэктомию или (суб)тотальную колэктомию с формированием концевой илеостомы в сочетании с резекцией большого сальника и спленэктомией [34]. У женщин также проводят ДСО и гистерэктомию. Пациентам, подвергшимся полной цито-

редукции, и большинству пациентов, подвергшихся резекции максимально возможного объема опухолевой ткани, в полость брюшины вводят подогретый раствор митомицина (Митомицина С\*) (41–42 °С) в течение 60 мин. Некоторым пациентам после полной циторедукции проводят раннюю послеоперационную внутрибрюшинную химиотерапию (EPIC) с применением 5-ФУ, который вводят через внутрибрюшинный катетер в течение 4 дней [35].

Хотя основным методом лечения ПМБ является проведение циторедуктивной операции и HIPEC, в терапии пациентов с LAMN и муцинозным злокачественным новообразованием, локализованным в правой подвздошной ямке и полости таза, применяют альтернативные методы лечения. Лечение таких пациентов может быть ограничено проведением аппендэктомии (и цекэктомии в случае поражения основания аппендикса) и обильное промывание правой подвздошной ямки и полости таза для удаления скопления муцина. Предполагается, что этого может быть достаточно при условии отсутствия клеток эпителия в муцине за пределами аппендикса, хотя пациенты с высоким содержанием клеточных элементов в большей степени подвержены риску рецидива. Этот метод лечения особенно подходит для молодых женщин с высокодифференцированной опухолью и незначительным поражением брюшины, желающих в будущем иметь детей, поскольку циторедуктивная операция и HIPEC приводят к постоянному бесплодию [36].

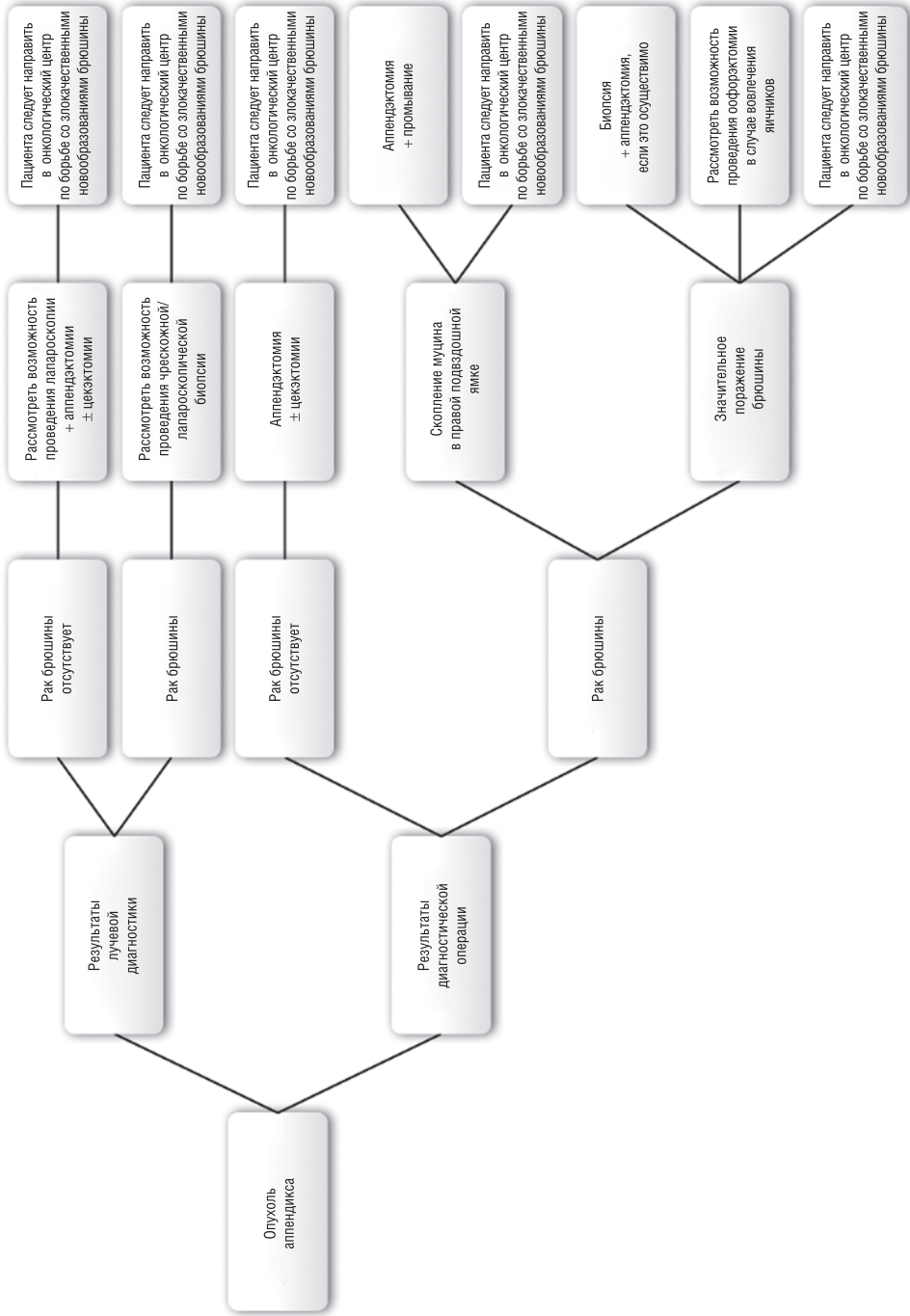
Специалисты Института злокачественных новообразований брюшины в Бейзингстоке обладают 20-летним опытом лечения ПМБ. За этот период более 1000 пациентов с ПМБ прошли курс лечения, который включал циторедуктивную операцию и HIPEC. После проведения полной циторедукции 5-летняя и 10-летняя

выживаемость достигли 87,4% и 70,3% соответственно; 5-летняя выживаемость после MTD составила приблизительно 39,2%, а 10-летняя выживаемость — 8,1% [35].

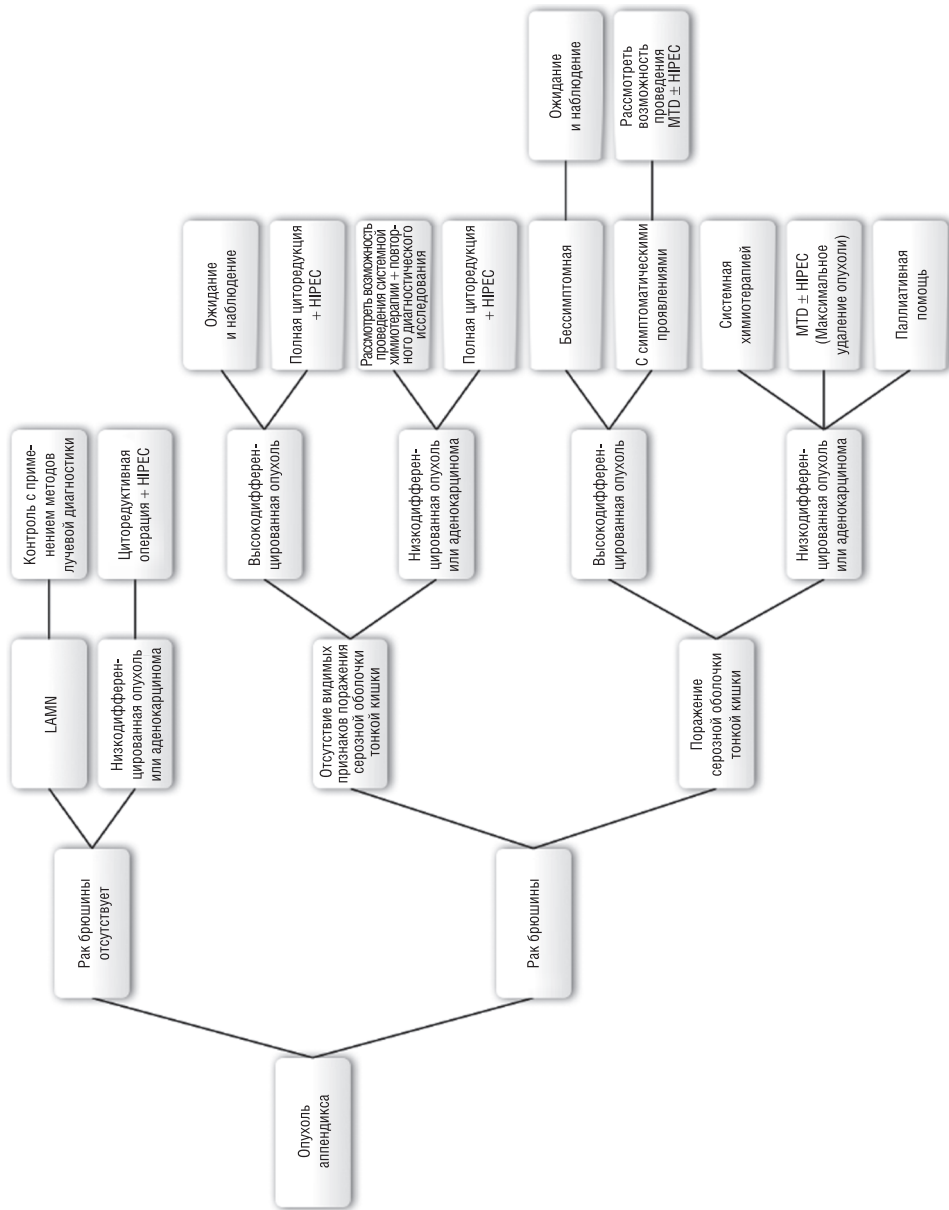
При постановке диагноза или подозрении на ПМБ на основании результатов лучевой диагностики или диагностической операции рекомендуется ограничиться минимальным хирургическим вмешательством в брюшную полость до направления пациента в онкологический центр по лечению злокачественных новообразований брюшины. Циторедуктивная операция и HIPEC у пациентов, которые уже подвергались хирургическому вмешательству и резекциям, проходит намного сложнее и травматичнее по сравнению с пациентами, которым подобные манипуляции еще не проводились. Диагноз может быть поставлен на основании лучевых методов диагностики, но, если необходимо получить подтверждение в виде результатов гистологического исследования, рекомендуется проведение биопсии под контролем рентгеновского изображения или лапароскопическая биопсия сальника или брюшины. Рекомендации по выбору первичной стратегии лечения до получения результатов исследований, а также принятию окончательного решения относительно метода лечения представлены на рис. 1.9 и 1.10.

Некоторым пациентам с high grade формой заболевания может быть рекомендована адъювантная системная химиотерапия. Паллиативная системная химиотерапия показана пациентам с ранними и множественными рецидивами или неоперабельной опухолью.

У пациентов с обширным поражением тонкой кишки, исключающим возможность проведения полной циторедукции или MTD, развивается кишечная непроходимость, в результате которой их надолго переводят на парентеральное питание.



**Рис. 1.9.** Рекомендации по выбору первичной стратегии лечения опухолей аппендикса и псевдомиксомы брюшины



**Рис. 1.10.** Рекомендации по выбору основного метода лечения опухолей аппендикса и псевдомиксомы брюшины в онкологических центрах по борьбе со злокачественными новообразованиями брюшины

## КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- К злокачественным новообразованиям брюшины относят различные группы заболеваний, которые отличаются одинаковой моделью диссеминации в соответствии с феноменом перераспределения.
- Опухоли аппендикса и псевдомиксома брюшины являются моделью для анализа заболеваний брюшины.
- Существует согласованная система классификации как опухолей аппендикса, так и при их метастазировании по брюшине, в соответствии с которой ПМБ является злокачественным новообразованием.
- В качестве основного метода лечения аденокарцином аппендикса даже при отсутствии макроскопических признаков рака брюшины на момент первичного обращения применяют циторедуктивную операцию и НИПЕС, поскольку такие опухоли часто метастазируют по брюшине после проведения стандартной правосторонней гемиколэктомии.
- Несмотря на то что полная циторедукция и НИПЕС представляют собой классический подход к лечению псевдомиксома брюшины, плановое удаление максимально возможного объема опухолевой ткани у пациентов с запущенной формой ПМБ увеличивает выживаемость по сравнению с паллиативным лечением.

## ВЫВОДЫ

Опухоли аппендикса и псевдомиксома брюшины обладают всеми признаками злокачественного новообразования брюшины, зачастую требующего продолжительного лечения; это превращает их в модель для анализа и выбора стратегии лечения любого вида рака брюшины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Levy A.D., Shaw J.C., Sobin L.H. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: Imaging features with pathologic correlation // *Radiographics*. 2009. Vol. 29. P. 347–373.
2. Murphy E.M., Farquharson S.M., Moran B.J. Management of an unexpected appendiceal neoplasm // *Br. J. Surg*. 2006. Vol. 93. P. 783–792.
3. Smeenk R.M., van Velthuysen M.L., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2008. Vol. 34. P. 196–201.
4. Marmor S., Portschy P.R., Tuttle T.M., Virnig B.A. The rise in appendiceal cancer incidence: 2000–2009 // *J. Gastrointest. Surg*. 2015. Vol. 19. P. 743–750.
5. Misdraji J., Young R.H. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors) // *Semin. Diagn. Pathol*. 2004. Vol. 21. P. 120–133.
6. Carr N.J., Cecil T.D., Mohamed F. et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: The results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process // *Am. J. Surg. Pathol*. 2016. Vol. 40. P. 14–26.
7. Zauber P., Berman E., Marotta S. et al. Ki-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix // *Scand. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 46. P. 869–874.
8. Nishikawa G., Sekine S., Ogawa R. et al. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 108. P. 951–958.
9. Pai R.K., Hartman D.J., Gonzalo D.H. et al. Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated neoplastic pathway in the appendix // *Hum. Pathol*. 2014. Vol. 45. P. 227–235.
10. Singhi A.D., Davison J.M., Choudry H.A. et al. GNAS is frequently mutated in both low-grade and high-grade disseminated appendiceal mucinous neoplasms but does not affect survival // *Hum. Pathol*. 2014. Vol. 45. P. 1737–1743.

11. Hara K., Saito T., Hayashi T. et al. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix // *Pathol. Res. Pract.* 2015. Vol. 211. P. 657–664.
12. Honore C., Caruso F., Dartigues P. et al. Strategies for preventing pseudomyxoma peritonei after resection of a mucinous neoplasm of the appendix // *Anticancer Res.* 2015. Vol. 35. P. 4943–4947.
13. Tiselius C., Kindler C., Shetye J. et al. Computed tomography follow-up assessment of patients with low-grade appendiceal mucinous neoplasms: Evaluation of risk for pseudomyxoma peritonei // *Ann. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 24. P. 1778–1782.
14. Foster J.M., Sleightholm R.L., Wahlmeier S. et al. Early identification of DPAm in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: A new approach to surveillance for peritoneal metastasis // *World J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14. P. 243.
15. McDonald J.R., O'Dwyer S.T., Rout S. et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms // *Br. J. Surg.* 2012. Vol. 99. P. 987–992.
16. Fish R., Selvasekar C., Crichton P. et al. Risk-reducing laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for low-grade appendiceal mucinous neoplasm: Early outcomes and technique // *Surg. Endosc.* 2014. Vol. 28. P. 341–345.
17. Mehta A., Mittal R., Chandrakumaran K. et al. Peritoneal involvement is more common than nodal involvement in patients with high-grade appendix tumors who are undergoing prophylactic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Dis. Colon. Rectum.* 2017. Vol. 60. P. 1155–1161.
18. Sugarbaker P.H. When and when not to perform a right colon resection with mucinous appendiceal neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 24. P. 729–732.
19. Werth R. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwülsten und der Laparatomie // *Archiv für Gynäkologie.* 1884. Vol. 24. P. 100–118.
20. Moran B.J., Cecil T.D. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12. P. 585–603.
21. McKenney J.K., Soslow R.A., Longacre T.A. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: Morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. P. 645–655.
22. Choi Y.J., Lee S.H., Kim M.S. et al. Whole-exome sequencing identified the genetic origin of a mucinous neoplasm in a mature cystic teratoma // *Pathology.* 2016. Vol. 48. P. 372–376.
23. Carr N.J., Finch J., Ilesley I.C. et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: A review of 274 cases // *J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 65. P. 919–923.
24. Liu Y., Ishibashi H., Hirano M. et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei arising from urachus // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. P. 2799–2805.
25. Lee S.E., Jang J.Y., Yang S.H., Kim S.W. Intraductal papillary mucinous carcinoma with atypical manifestations: Report of two cases // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 1622–1625.
26. Jhuang J.Y., Hsieh M.S. Pseudomyxoma peritonei (mucinous carcinoma peritonei) preceded by intraductal papillary neoplasm of the bile duct // *Hum Pathol.* 2012. Vol. 43. P. 1148–1152.
27. Zappa L., Godwin T.A., Sugarbaker P.H. Tailgut cyst, an unusual cause of pseudomyxoma peritonei // *Tumori.* 2009. Vol. 95. P. 514–517.
28. Nelson J., Deneve J., Dickson P. et al. Management of a ruptured mucinous mesenteric cyst with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Tumori.* 2014. Vol. 100. P. e55–58.
29. Taflampas P., Moran B.J. Extraperitoneal resection of the right colon for locally advanced colon cancer // *Colorectal Dis.* 2013. Vol. 15. P. e56–e59.
30. Esquivel J., Sugarbaker P.H. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome // *Br. J. Surg.* 2000. Vol. 87. P. 1414–1418.
31. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: A new standard of care for appendiceal mucinous tumors with peritoneal dissemination // *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2005. Vol. 18. P. 204–214.
32. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12. P. 703–727, xiii.

33. Di Fabio F, Mehta A., Chandrakumaran K. et al. Advanced pseudomyxoma peritonei requiring gastrectomy to achieve complete cytoreduction results in good long-term oncologic outcomes // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 23. P. 4316–4321.
34. Dayal S., Taflampas P., Riss S. et al. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei is optimal but maximal tumor debulking may be beneficial in patients in whom complete tumor removal cannot be achieved // *Dis. Colon. Rectum.* 2013. Vol. 56. P. 1366–1372.
35. Ansari N., Chandrakumaran K., Dayal S. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 42. P. 1035–1041.
36. Sheehan L.A., Mehta A.M., Sawan S. et al. Preserving fertility in pseudomyxoma peritonei, a novel approach // *Pleura Peritoneum.* 2017. Vol. 2. P. 33–36.