

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
6 июля 2018 г. № 60

Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»

На основании подпункта 8.3 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 г. № 360», Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить прилагаемый клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

2. Начальникам главных управлений по здравоохранению областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подчиненных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить проведение диагностики, лечение и профилактику заболеваний в соответствии с клиническим протоколом.

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

В.А.Малашко

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
06.07.2018 № 60

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
«Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»**

**ГЛАВА 1
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О TNM КЛАССИФИКАЦИИ**

Система TNM для классификации злокачественных опухолей была разработана французом P. Denoix в 1943–1952 гг. В 1953 г. Комитет по номенклатуре опухолей и статистике, организованный UICC, и Международная комиссия по стадированию рака достигли соглашения по классификации анатомической распространенности опухолей на основе системы TNM. В 1954 г. Международный противораковый союз (UICC) создает Комитет по клинической классификации и прикладной статистике, который в 1958 г. публикует первые рекомендации по клинической классификации рака молочной железы и гортани.

В результате многолетней деятельности Комитета в 1968 г. издается первая редакция TNM классификация злокачественных опухолей. По мере разработки классификации для новых локализаций опухолей и уточнения более ранних рекомендаций в 1974, 1978, 1987, 1997, 2002 и 2009 гг. публикуются 2-я, 3-я, 4-я, 5-я, 6-я и 7-я редакции.

Настоящая (8-я) редакция правил классификации и стадирования полностью соответствуют 8-й редакции руководства по стадированию рака и одобрена всеми национальными TNM комитетами.

В данном руководстве используются морфологические формы злокачественных новообразований в соответствии с классификацией МКБ-О-3, адаптированной под МКБ-10 (проставление кодов врачом-патологом в морфологическом заключении обязательно).

UICC признает необходимость постоянства TNM классификации в течение определенного периода времени, необходимого для накопления данных. Поэтому классификация не должна изменяться до тех пор, пока не будут сделаны крупные достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей, требующие пересмотра настоящей классификации.

Общие правила системы TNM.

TNM система для описания анатомической распространенности болезни основывается на оценке 3 компонентов:

T – распространение первичной опухоли;

N – отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень их поражения;

M – отсутствие или наличие отдаленных метастазов.

К этим трем компонентам добавляются цифры, указывающие на распространенность злокачественного процесса:

T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1.

В действительности система является «стенографическим» описанием распространенности злокачественной опухоли.

Общие правила классификации, применяемые для опухолей всех локализаций, следующие:

Для каждой локализации имеются две классификации:

Клиническая классификация, обозначаемая TNM (или cTNM). Она основывается на результатах обследования до лечения. Эти данные получают при врачебном осмотре, лучевой диагностике, эндоскопии, биопсии, хирургическом диагностическом вмешательстве и других методах обследования.

Патологическая классификация, обозначаемая pTNM. Она основана на данных обследования до лечения, дополненных или измененных в результате хирургического вмешательства и морфологического исследования. Гистологическая оценка первичной опухоли включает резецированную опухоль или биопсию, позволяющую оценить наивысшую T категорию. Гистологическая оценка регионарных лимфатических узлов включает исследование удаленных узлов в количестве, адекватном для установления отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) и достаточном для оценки наиболее высокой pN категории. Отдаленные метастазы должны быть подтверждены при микроскопическом исследовании (pM).

После обозначения T, N, M и/или pT, pN и pM категорий они могут группироваться по стадиям. TNM классификация и стадии, установленные однажды, должны оставаться неизменными в медицинских документах. Клиническая стадия служит основой для выбора лечения, тогда как патологическая стадия обеспечивает наиболее точные данные для оценки прогноза и расчета конечных результатов.

При сомнении в правильности оценки T, N или M категории должно быть выбрано меньшее значение категории, (т.е. меньшее распространение опухоли).

В случае множественных опухолевых очагов в органе должна классифицироваться опухоль с более высокой T категорией, а в скобках указываться множественность (t) или количество опухолей, например: T2(t) или T1(5). При одновременном поражении парных органов каждая опухоль должна классифицироваться отдельно. При опухолях печени, яичников и фаллопиевой трубы множественные очаги поражения являются критерием T классификации.

Выявление второй опухоли в одном органе в течение 2 месяцев с момента выявления первой нужно расценивать как синхронное поражение.

TNM категории и стадия могут подразделяться или объединяться для клинических и научных целей (например, любые T, N или M могут быть разбиты на подгруппы). Однако рекомендованные основные обозначения не должны изменяться.

Анатомические области и локализации.

Локализации в этой классификации обозначаются кодовым номером Международной классификации онкологических болезней.

TNM/рTNM классификация.

Используются следующие общие определения:

T/pT – первичная опухоль:

TX/pTX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0/pT0 – нет доказательств первичной опухоли;

Tis/pTis – рак «in situ»;

T1/pT1, T2/pT2, T3/pT3, T4/pT4 – размер или местное распространение опухоли в порядке увеличения.

N/pN – регионарные лимфатические узлы:

Nx/pNx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0/pN0 – отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах;

N1/pN1, N2/pN2, N3/pN3 – возрастающее поражение регионарных лимфатических узлов.

Непосредственное распространение первичной опухоли на лимфатические узлы классифицируется как метастазы в лимфатических узлах. Метастаз в любом лимфоузле, не относящемся к регионарному, расценивается как отдаленный метастаз.

Опухолевый узел в области регионарных лимфатических узлов, не имеющий гистологических признаков лимфоузла, классифицируется как метастаз в регионарном лимфатическом узле, если имеет форму и ровный контур лимфатического узла. Опухолевый узел с неровным контуром классифицируется в pT категории.

Когда размер является критерием pN классификации, производится измерение метастатического очага, а не всего лимфатического узла.

Случаи с микрометастазами, когда размеры метастазов не превышают 0,2 см, могут обозначаться добавлением «(mi)», например: pN1(mi) или pN2(mi).

M/pM – отдаленные метастазы:

MX/pMX – отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M0/pM0 – нет отдаленных метастазов;

M1/pM1 – имеются отдаленные метастазы;

Категория M может быть в дальнейшем специфицирована в соответствии со следующими обозначениями (таблица 1.1):

Таблица 1.1

Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LYM	Кожа	SKI
Другие	OTH		

Подразделения TNM.

Главные категории в классификации могут иметь подразделения, придающие критерию большую специфичность (например; T1a, 1b или N2a, 2b).

Сигнальный лимфоузел.

Это первый лимфоузел, получающий лимфу из первичной опухоли. Если в нем имеется метастаз, то и другие лимфоузлы могут быть поражены. Если этот лимфоузел не поражен, то и наличие метастазов в других узлах маловероятно. Иногда встречаются более одного сигнальных лимфоузлов.

При оценке сигнального лимфоузла применяются следующие определения:

pNX(sn) – сигнальный узел не может быть оценен; pN0(sn) – нет поражения сигнального узла;

pN1(sn) – есть поражение сигнального узла.

Отдельные опухолевые клетки.

Отдельные опухолевые клетки (ИТС) представляют собой единичные опухолевые клетки или маленькие кластеры клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении. ИТС обычно не демонстрируют метастатической активности (пролиферацию или реакцию стромы) или инвазии стенок сосудистого или лимфатического синуса. Случаи с ИТС в лимфатических узлах или отдаленных органах и тканях должны классифицироваться как N0 или M0 соответственно.

Это же применимо и к случаям, когда наличие опухолевых клеток или их компонентов подтверждается неморфологическими исследованиями, такими как проточная морфометрия или анализ ДНК.

Случаи с ИТС должны анализироваться отдельно.

Классификация ИТС:

pN0 – гистологически не выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах, не проводились исследования по выявлению ИТС;

pN0(i-) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, негативные морфологические данные по выявлению ИТС;

pN0(i+) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, позитивные морфологические данные по выявлению ИТС;

pN0(mol-) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, негативные неморфологические данные по выявлению ИТС;

pN0 (mol+) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, неморфологическими методами выявляются ИТС.

При исследовании ИТС в сигнальном лимфоузле к обозначениям выше приведенной классификации в скобках указывается «(sn)», например: pN0(i+) (sn).

Отдельные опухолевые клетки, выявленные в костном мозгу морфологическими методами, классифицируются аналогично схеме для N, например: pM0(i+), а неморфологическими – pM0(mol+).

Гистопатологическая дифференцировка.

Это стадирование позволяет оценить степень агрессивности опухолей некоторых гистологических типов и может влиять на прогноз и выбор лечения.

Для большинства локализаций выделяется 4 степени дифференцировки опухолей:

G1 – хорошо дифференцированные;

G2 – умеренно дифференцированные;

G3 – низко дифференцированные;

G4 – недифференцированные.

При наличии различных степеней дифференцировки в опухоли указывается наименее благоприятная степень.

Саркомы костей и мягких тканей классифицируются также с использованием градаций «высокая степень» и «низкая степень» дифференцировки.

Для некоторых форм рака (молочной железы, тела матки, печени) рекомендуются специальные системы стадирования по степеням.

Дополнительные дескрипторы.

Для идентификации особых случаев в TNM/pTNM используются символы m, y, r, a. Хотя они не влияют на группировку по стадиям, но указывают опухоли, которые должны анализироваться отдельно:

m – используется для обозначения множественных опухолей одной локализации;

y – в тех случаях, когда классификация приводится в течение или после проведения комбинированного (многокомпонентного) лечения, cTNM или pTNM категория обозначается префиксом «y», например: ycTNM или ypTNM. При оценке распространения опухоли до начала комбинированного лечения символ «y» не исключается;

r – рецидив опухоли после радикального лечения при классификации обозначается префиксом «r» (rcTNM или rpTNM);

a – применяется для обозначения классификации опухолей, впервые выявленных при аутопсии.

Необязательные дескрипторы.

L – инвазия лимфатических сосудов.

Классифицируется как LX, L0 и L1.

V – инвазия вен.

Классифицируется как VX, VO, VI (микроскопическая инвазия) и V2 (макроскопическая инвазия). Макроскопическое вовлечение стенки вены при отсутствии опухоли в просвете сосуда классифицируется как V2.

C-фактор.

C-фактор или «фактор надежности» отражает достоверность классификации с учетом использованных методов диагностики. Его использование не является обязательным.

Определения C-фактора:

C1 – данные стандартных диагностических методов (осмотр, пальпация, рентгенологическое исследование, эндоскопическое исследование),

C2 – данные, полученные при использовании специальных диагностических методов (рентгенологическое исследование в специальных проекциях, томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование, лимфография, ангиография, сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография, ПЭТ/КТ, эндоскопия, биопсия, цитологическое исследование);

C3 – данные хирургического диагностического вмешательства, включая биопсию и цитологическое исследование;

C4 – данные, полученные после радикальной операции и гистологического исследования удаленного препарата;

C5 – данные патологоанатомического вскрытия.

Степени C-фактора могут использоваться при описании категорий T, N и M (например: T3C2, N2C1, M0C2).

Клиническая классификация TNM соответствует C1, C2 и C3 степеням, тогда как pTNM эквивалентна C4.

Классификация остаточных опухолей (R).

TNM/pTNM классификация описывает анатомическую распространенность опухоли без рассмотрения вопросов лечения. R-классификация описывает статус опухоли после лечения. Она отражает эффект лечения и является прогностическим фактором. При R-классификации оценивается не только первичная опухоль, но и остающиеся отдаленные метастазы.

Эта классификация может применяться после хирургического лечения, лучевой или химиотерапии, а также после комбинированного лечения. После консервативного лечения остаточная опухоль оценивается клиническими методами. После хирургического лечения R-классификация требует тесного сотрудничества хирурга и морфолога.

Случаи с макроскопически определяемой остаточной опухолью (R2) могут подразделяться на R2a (без микроскопического подтверждения) и R2b (микроскопически подтвержденные).

R0 группа может включать пациентов как с M0, так и с M1. В последнем случае отдаленные метастазы, как и первичная опухоль, должны быть полностью удалены. Трудности с R-классификацией могут возникнуть при удалении опухоли по частям, а не «en bloc». В таких случаях уместна категория RX.

Наличие микроскопически определяемой инвазивной опухоли по линии резекции классифицируется как R1, а в случае неинвазивной карциномы – R1 (is).

Группировка по стадиям.

Комбинация всех значений дескрипторов TNM позволяет получить 24 категории TNM, описывающие распространенность опухоли. Для табличного представления данных и анализа эти категории объединяются в ограниченное количество групп – стадий. Каждая стадия более или менее однородна по прогнозу и критерию выживаемости относящихся к ней пациентов.

Карцинома «in situ» относится к стадии 0, а опухоли с отдаленными метастазами – к стадии IV (за исключением некоторых локализаций, например, папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы).

Для патологической стадии необходимо морфологическое исследование достаточного количества тканей, позволяющее оценить наибольшее значение T и N. Если же имеется морфологическое подтверждение отдаленных метастазов, то и классификация (pM1) и стадия являются патологическими.

Термин «стадия» употребляется только для комбинаций T, N, M или pT, pN или pM категорий. Необходимо избегать выражений типа «T стадия» или «N стадия»

ГЛАВА 2 ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Общее состояние онкологического пациента (Performance status) рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0–100 баллов) или шкале ECOG (0–4 балла) (таблицы 2.1, 2.2).

Таблица 2.1

Индекс Карновского

Нормальная физическая активность, пациент не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости пациента	70 баллов	Пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Пациент иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50 баллов	Пациенту часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Пациент не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени пациент проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
	30 баллов	Пациент прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 баллов	Умиравший пациент, быстрое прогрессирование заболевания
	0 баллов	Смерть

Таблица 2.2

Оценка статуса пациента по шкале ECOG

Оценка	
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 баллов по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 баллов по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 баллов по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 баллов по шкале Карновского)

4	Пациент, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 баллов по шкале Карновского)
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ГЛАВА 3 ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В группу опухолей головы и шеи входят новообразования различной гистологической структуры следующих локализаций:

- губа и полость рта;
- глотка: ротоглотка (включая р16-отрицательный и р16-положительный рак), носоглотка, гортаноглотка;
- гортань: надсвязочный отдел, средний отдел (область голосовых складок), подсвязочный отдел;
- полость носа и околоносовые пазухи;
- первично неопределяющаяся карцинома с метастазами в шейные лимфоузлы;
- злокачественная меланома верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей;
- большие слюнные железы;
- щитовидная железа.

В этот раздел не входят опухоли ЦНС, новообразования глаза, первичные опухоли лимфатической системы, опухоли нервной и эндокринной систем, которые также могут развиваться в данной анатомической области. Опухоли кожи головы (меланома, рак) рассматриваются в соответствующих разделах.

Из-за разнообразия локализаций опухолей и тканей, из которых они происходят, кардинально различаются биология опухолевого роста, пути метастазирования, границы опухоли, признаки и симптомы заболевания. Одной из общих особенностей клинического течения большинства злокачественных опухолей головы и шеи является высокий риск развития локорегионарных рецидивов (до 80 %) и новых опухолей, которые наблюдаются не менее чем у 20 % пациентов. Через некоторое время после завершения лечения риск развития второй опухоли может даже превышать риск развития рецидива первой. Отдаленные метастазы наиболее часто развиваются на фоне прогрессирования заболевания и обычно локализуются в легких, костях, печени.

3.1. Общие принципы лечения.

Лечение зависит от факторов, связанных с характеристикой опухоли и общего состояния пациента. Основными целями терапии являются излечение от опухоли, сохранение или восстановление функций органов полости рта, уменьшение осложнений лечения. Для успешного исхода лечения требуется, как правило, мультидисциплинарный подход. Химиотерапевтическое и лучевое лечение должны быть хорошо организованными и контролироваться химиотерапевтами и радиологами, имеющими знания об особенностях лечения и осложнений у данного контингента пациентов.

Способность пациента перенести оптимальную программу лечения является важным фактором принятия решения об ее проведении.

Выбор стратегии лечения в основном осуществляется между хирургическим лечением, лучевой терапией и комбинированными методами.

Хирургический метод допустим лишь при лечении опухолей I стадии, которые можно радикально удалить с хорошим функциональным исходом. В остальных случаях рак I–II стадии лечится лучевым методом и комбинированно. Пациенты с распространенным раком всегда требуют комбинированного лечения. Неотъемлемой частью лечения этих пациентов являются расширенные резекции с выполнением реконструктивно-восстановительных операций. Применение неoadъювантной химиотерапии при ряде локализаций или одновременной химиотерапии и лучевого лечения позволяет увеличить число органосохраняющих вмешательств и перевести часть первично нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние.

3.1.1. Принципы лучевого лечения.

Требования к исходной информации о пациенте перед началом лечения:

четкое клиническое описание опухоли и регионарных лимфатических узлов (локализация, размеры опухоли и каждого клинически пораженного узла, число лимфатических узлов);

морфологическая верификация опухолевого процесса;

объективное подтверждение клинической информации с помощью УЗИ, КТ, МРТ (при необходимости), ПЭТ (при необходимости).

3.1.1.1. Положение пациента во время облучения.

На спине, голова наклоняется (вперед или назад) до той степени, которая обеспечивает максимальное исключение спинного мозга из зоны планируемого объема облучения. Рекомендуется использовать иммобилизирующие системы (маски, вакуумные мешки, фиксаторы головы и др.).

3.1.1.2. Общая предлучевая подготовка.

У всех пациентов, подлежащих лучевой терапии, должна быть санирована полость рта. При необходимости удаления зубов в зоне объема облучения заживление раны должно произойти до начала облучения.

3.1.1.3. Определение объемов облучения.

Определяемый объем опухоли (GTV) – весь определяемый любыми доступными методами диагностики объем опухолевого поражения, включающий как первичную опухоль, так и пораженные опухолью лимфоузлы и другие анатомические структуры.

Клинический объем облучения (CTV) – включающий GTV + дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения опухоли) в 0,8–1 см во всех направлениях, а также уровни непораженных лимфатических узлов с риском субклинического распространения опухоли.

При наличии трахеостомы в объем облучения включается сама трахеостома – у пациентов с опухолями гортаноглотки, всех отделов гортани, при распространении опухоли гортани на подсвязочный отдел; у пациентов с опухолями ротоглотки, инфильтрирующими преднадгортанниковое пространство, а также у пациентов, получающих послеоперационное облучение по поводу наличия опухолевых клеток в краях отсечения ткани.

Планируемый объем облучения (PTV) включает CTV+3–5 мм во всех направлениях в зависимости от применяемых средств иммобилизации и методик лучевого лечения.

3.1.1.4. Тактика лучевого лечения.

При лучевом лечении опухолей головы и шеи используют как традиционный режим (РОД 2 Гр, СОД 66–70 Гр), так и нетрадиционные режимы фракционирования дозы излучения: гиперфракционирование (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день, СОД 81,6 Гр) или варианты ускоренного режима фракционирования (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первую фракцию РОД 1.8 Гр на эту же зону до 18 Гр и вторую фракцию в день локально на опухоль (буст) РОД 1.6 Гр до 16 Гр).

Применение расщепленного курса (7–14-дневный интервал) осуществляется после дозы 40 Гр у пожилых, ослабленных пациентов или при наличии некупируемых лучевых реакций 3–4-й степени.

Послеоперационная лучевая терапия проводится при высоком риске развития рецидива заболеваний (наличие двух или более регионарных метастазов, нарушение целостности капсулы лимфоузла, наличие опухолевых клеток в краях отсечения тканей, периневральная и лимфососудистая инвазия).

Применение брахитерапии рекомендуется при опухолях губы и полости рта в изолированном виде или в сочетании с дистанционным облучением зон регионарного метастазирования.

3.1.1.5. Особенности подведения дозы.

После подведения к запланированному объему дозы облучения 40–50 Гр лучевая терапия продолжается в дополнительной дозе 30–20 Гр соответственно с уменьшенных полей (буст) с помощью дистанционного облучения или внутритканевой брахитерапии.

В начале лечения, а также при уменьшении полей (буст) рекомендуется выполнение контроля позиционирования пациента на лечебном столе линейного ускорителя (киловольтные или мегавольтные изображения).

Общая доза и общее время лечения должны строго соблюдаться. Между завершением дистанционного облучения и проведением контактной лучевой терапии интервал составляет 7–10 дней (если этот интервал является более продолжительным, контактная лучевая терапия не проводится).

Доза облучения спинного мозга не должна превышать 45 Гр за 4,5 недели у пациентов, получающих только лучевую терапию, и 35 Гр за 4,5 недели у пациентов, получающих химиолучевое лечение.

3.1.2. Операции на регионарном лимфаденаппарате.

Шейная лимфодиссекция выполняется при наличии метастатического поражения лимфатических узлов, неполной регрессии метастазов после облучения или с профилактической целью (селективная лимфодиссекция).

Если лечение начинается с хирургического вмешательства, шейная лимфодиссекция выполняется одновременно с удалением первичной опухоли. При двустороннем метастатическом поражении лимфатических узлов шейная лимфодиссекция выполняется с обеих сторон поочередно с интервалом 2–3 недели.

Схематически лимфатический дренаж головы и шеи представлен на рисунке 3.1.

К первому уровню относятся лимфатические узлы подбородочного и подчелюстного треугольников.

Ко второму уровню относится верхняя яремная группа лимфатических узлов, лежащих вдоль внутренней яремной вены от нижней челюсти вниз до бифуркации сонных артерий и до задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы, делится на два подуровня, границей между которыми является добавочный нерв.

К третьему уровню относятся средние яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подъязычной мышцы.

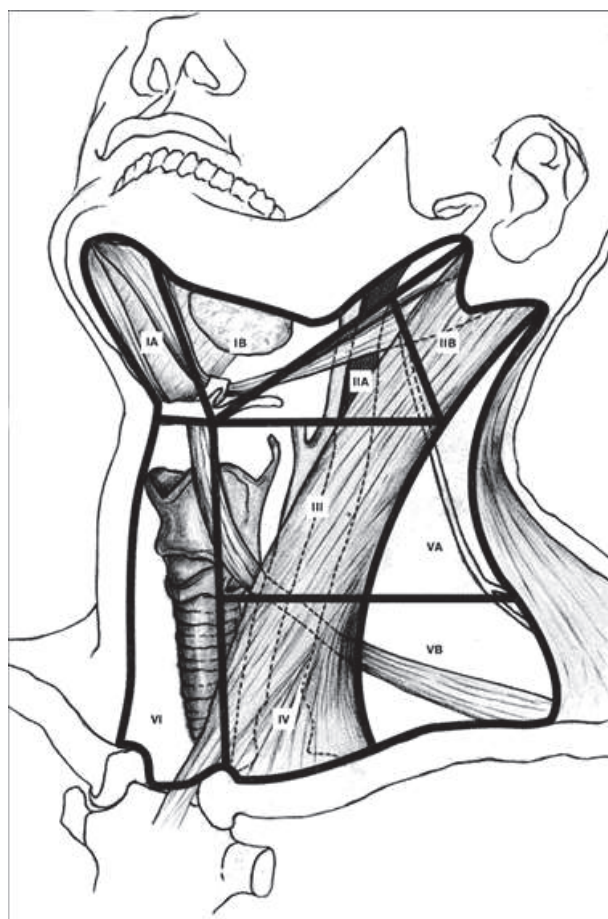


Рисунок 3.1 – Схема лимфатического дренажа головы и шеи

К четвертому уровню относятся нижние яремные лимфатические узлы от лопаточно-подъязычной мышцы вниз до ключицы, включая вирховский лимфатический узел.

К пятому уровню относятся лимфатические узлы бокового треугольника шеи, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапециевидной мышцы и снизу – ключицей. Делится на 2 подуровня, границей между которыми служит условная горизонтальная линия, проведенная на уровне нижней границы переднего выступа перстневидного хряща.

К шестому уровню относятся передние шейные лимфатические узлы, включая пре- и паратрахеальные, предгортанные и околощитовидные узлы, а также лимфоузлы вдоль возвратных нервов.

В зависимости от локализации первичной опухоли лимфооток и метастазирование осуществляется в лимфоузлы соответствующего уровня (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Лимфатический дренаж в зависимости от локализации первичной опухоли

Уровень лимфооттока	Локализация первичной опухоли
Уровень I IA Подподбородочный	Нижняя губа, щека, передние отделы полости рта (включая переднюю треть языка и дно полости рта)
IB Подчелюстной	Верхняя и нижняя губа, тело языка, дно рта, кожа лица
Уровень II II A Группа лимфоузлов, лежащих перед добавочным нервом	Полость рта и гортань
II B Группа лимфоузлов, лежащих перед добавочным нервом	Ротоглотка (включая мягкое небо, корень языка и грушевидный синус)
Уровень III	Гортань, гортаноглотка, щитовидная железа
Уровень IV	Гортань, гортаноглотка, щитовидная железа, трахея, шейный отдел пищевода
Уровень V VA Группа лимфоузлов по ходу нижней половины добавочного нерва и выше уровня нижнего края перстневидного хряща	Носоглотка, щитовидная железа, околоносовые пазухи, задние отделы кожи волосистой части головы
VB Поперечные шейные и надключичные лимфоузлы	Верхние отделы дыхательных путей, ЖКТ, молочные железы, отдаленные метастазы опухолей мочеполовой системы и женской половой сферы

Тип лимфодиссекции в области шеи (радикальная, модифицированная или селективная) определяется в соответствии с дооперационным клиническим стадированием (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Типы шейных лимфодиссекций и объем удаляемых тканей

Тип лимфодиссекции	Объем удаляемых тканей
Полная (тотальная) шейная диссекция Классическая радикальная шейная диссекция	Все группы лимфоузлов (1–5 уровни), добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена (далее – ВЯВ)
Модифицированная радикальная шейная диссекция Тип 1	Все группы лимфоузлов (1–6 уровни) с сохранением одной или более вышеперечисленных структур: добавочный нерв

Тип 2	добавочный нерв и ВЯВ
Тип 3	добавочный нерв, ВЯВ, кивательная мышца
Селективная шейная диссекция	Удаление всех групп лимфоузлов:
Боковая	на уровнях 2–4
Заднебоковая	на уровнях 2–5
Надлопаточно-подъязычная	на уровнях 1–3

Радикальная шейная лимфодиссекция выполняется при множественных смещаемых метастазах, или одиночных, но ограниченно смещаемых, спаянных с внутренней яремной веной и грудино-ключично-сосцевидной мышцей.

Модифицированные радикальные шейные лимфодиссекции производятся при одиночных, смещаемых, не спаянных с соседними анатомическими структурами шеи метастазами в шейных лимфатических узлах.

Селективные лимфодиссекции могут выполняться у пациентов с клинически не определяемыми шейными метастазами (N0).

N0 – селективная лимфодиссекция шеи в зависимости от локализации первичной опухоли:

полость рта, по крайней мере, I–III уровни;

ротоглотка, по крайней мере, I–IV уровни;

гортань, по крайней мере, II–IV уровни, при необходимости VI уровень;

гортаноглотка, по крайней мере, II–IV уровни, при необходимости VI уровень.

N1 – селективная шейная диссекция или модифицированная радикальная шейная диссекция.

N2a-b – селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция.

N2c – билатеральная модифицированная радикальная (или селективная) шейная диссекция или комбинированная с односторонней селективной шейной диссекцией.

N3a – модифицированная (фасциально-футлярное иссечение) или радикальная шейная диссекция (операция Крайла).

N3b – радикальная шейная диссекция (операция Крайла).

3.2. Рак губы и слизистой оболочки ротовой полости (C00, C02-06).

Под термином «рак губы» подразумевают злокачественные опухоли, которые возникают в области слизистой оболочки красной каймы губы (таблица 3.3). Новообразования, развившиеся на коже рядом с губой или слизистой преддверия рта, в эту группу опухолей не включаются.

Таблица 3.3

Основные статистические показатели C00

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	173	181
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,8	1,9
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	66,3	63,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,2	27,4
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	7,7	8,4
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	1,8	1,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	2,6	2,1
Умерло от злокачественных новообразований	22	15
Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель	0,2	0,2
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	11,1	10,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	3257	2084
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	77,8	70,1

В группу опухолей слизистой оболочки ротовой полости включаются злокачественные новообразования языка (исключая корень языка), дна полости рта, щек, твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка нижней и верхней челюсти (таблица 3.4).

Таблица 3.4

Основные статистические показатели С01–С06

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	474	708
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	5	7,5
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	13,6	13,6
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,8	20,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	30,3	29,5
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	27,3	36,4
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	38,0	33,2
Умерло от злокачественных новообразований	294	359
Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель	3,1	3,8
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	62,0	50,7
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	1558	2098
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	41,0	35,7

Рак губы и рак слизистой ротовой полости в 66–95 % случаев развивается у мужчин. Большинство пациентов представлены лицами 5–7-го десятилетия жизни. Этиологическими факторами рака губы и слизистой оболочки полости рта являются курение, хронические травмы, воспалительные процессы и неблагоприятные метеорологические условия (для рака губы). Более чем в половине случаев рак развивается на фоне клинически определяемых облигатных и факультативных предопухолевых процессов слизистой оболочки и красной каймы губы. Изучается вопрос о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии предраковых заболеваний и рака полости рта, ротоглотки и гортани. ВПЧ-ассоциированные повреждения ротовой полости включают папилломы (ассоциированные с ВПЧ 6 и 11 типов), фокальную гиперплазию эпителия (ВПЧ 13 и 32 типов) и эритроплакию (ВПЧ 16 типа).

Большинство злокачественных опухолей слизистой оболочки ротовой полости локализуется на языке (50–60 %) и слизистой дна полости рта (20–35 %). Крайне редко опухоли развиваются на слизистой твердого неба (1,3 %).

3.2.1. Гистологическая классификация.

Абсолютное большинство злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости и губы представлены плоскоклеточным раком (95 %). Характерной его особенностью является склонность к лимфогенному метастазированию в поверхностные и глубокие лимфатические узлы шеи. Самый высокий процент регионарного метастазирования (≈40 %) отмечается при раке языка.

Кроме плоскоклеточного рака на слизистой оболочке полости рта может развиваться меланома, аденокарцинома, аденокистозная карцинома и др. опухоли.

Гистологическая классификация приведена согласно международной классификации онкологических заболеваний, (ВОЗ, 2016); лимфомы и саркомы не включены (таблица 3.5):

Таблица 3.5

Гистологическая классификация

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Плоскоклеточный рак классический, неспецифический	8070/3
Плоскоклеточный рак, варианты	

Акантолитический	8075/3
Железисто-плоскоклеточный	8560/3
Базалоидный	8083/3
Папиллярный	8052/3
Веретеночклеточный	8074/3
Веррукозный	8051/3
Лимфоэпителиальный (неносоглоточный)	8082/
Нейроэндокринные карциномы	8249/3
Типичный карциноид (высоко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Атипичный карциноид (умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак (низко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Крупноклеточный нейроэндокринный рак (низко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Карциномы малых слюнных желез	
Аденокистозный рак	8200/3
Мукоэпидермоидный рак (высоко, умеренно и низко дифференцированный)	8430/3
Меланома слизистых оболочек	8746/3

3.2.2. TNM классификация.

3.2.2.1. Анатомические области и части.

Губа (C00):

верхняя губа, красная кайма (C00.0);

нижняя губа, красная кайма (C00.1);

углы рта (комиссуры) (C00.6).

Полость рта (C02-C06, C00.3,4).

Слизистая оболочка:

слизистая оболочка верхней и нижней губ (C00.3,4);

слизистая оболочка щек (C06.0);

ретромолярная область (C06.2);

щечно-альвеолярные складки (борозды), верхняя и нижняя (преддверие рта) (C06.1).

Верхний альвеолярный отросток и десна (C03.0).

Нижний альвеолярный отросток и десна (C03.1).

Твердое небо (C05.0).

Язык:

спинка и боковые края спереди от желобовидных сосочков (передние две трети) (C02.0,1);

нижняя поверхность (C02.2).

Дно полости рта (C04).

3.2.2.2. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

TO – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли до 5 мм*.

T2 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли от 5 до 10 мм или опухоль от 2 до 4 см и глубиной инвазии опухоли не более 10 мм.

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии опухоли более 10 мм.

T4a (губа) – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, нижнелуночковый нерв, ткани дна полости рта, кожу лица (в т.ч. подбородка или носа).

T4a (полость рта) – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти или верхнечелюстную пазуху, кожу лица.

T4b (губа и полость рта) – опухоль прорастает жевательные мышцы, крыловидные пластинки основной кости или основание черепа, или вовлекает внутреннюю сонную артерию.

Примечание.

* Поверхностной эрозии костной/зубной альвеолы первичной опухолью десны недостаточно для обозначения процесса как T4a.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

N2a – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более чем 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

N3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным распространением.

Примечания:

Наличие поражения кожи или инвазия в мягкие ткани с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или другим структурам, или наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

Лимфатические узлы, расположенные по средней линии, считаются лимфоузлами на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы

3.2.2.3. pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, M.

pN – региональные лимфоузлы

Гистологическое исследование при селективной шейной диссекции, обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование при радикальной или модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции, обычно включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

pN0 – отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах

pN1 – метастаз в одном лимфоузле, расположенном на одной стороне поражения, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального распространения

pN2a – метастаз в одном лимфоузле, расположенном на одной стороне поражения, менее 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

pN2b – метастазы в ипсилатеральных лимфоузлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

pN2c – метастазы в билатеральных и контралатеральных лимфоузлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

pN3a – единичный метастаз более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

pN3b – единичный метастаз более 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или множественные ипсилатеральные, или любые контралатеральные или билатеральные узлы с экстранодальным распространением

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

Наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва)

Наличие экстранодального распространения метастазов опухоли (распространение за пределы капсулы узла).

3.2.2.4. Группировка по стадиям (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Группировка по стадиям

Стадия	t	n	m
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Стадия IVB	Любая T	N3	M0
	T4b	Любая N	M0
Стадия IV C	Любая N	Любая N	M1

3.2.2.5. Прогностические факторы для карцином ротовой полости (таблица 3.7).

Таблица 3.7

Прогностические факторы для карцином ротовой полости

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Категории T и N Экстракапсулярное распространение Края резекции	Общее состояние пациента Зависимость (табак/орех катеху/алкоголь)	Доза лучевой терапии/химиолучевой терапии
Дополнительные	Объем опухоли Гипоксия	Возрастные сопутствующие заболевания	Общее время лечения/время лечения лучевой терапией. Интервал от операции до начала послеоперационной лучевой терапии
Новые и перспективные	Экспрессия EGFR, мутация TP53 Bcl-2 ERCC1	Качество жизни, связанное с глотанием. Общее качество жизни	

3.2.3. Диагностические мероприятия:

- орофарингоскопия и ларингоскопия;
- бимануальная пальпация губы, языка, щек, тканей дна полости рта, пальцевое исследование миндалин;
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон;
- УЗИ шеи;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ортопантомография нижней и верхней челюсти (при подозрении на вовлечение в опухоль костных структур);
- КТ головы и шеи с контрастированием (T2-4, N1-3)
- КТА (выполняется при планировании хирургического вмешательства на шее у пациентов с подозрением на вовлечение в опухолевый процесс крупных магистральных сосудов);
- морфологическая верификация опухоли с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (инцизионная биопсия);
- цитологическая верификация опухоли (не исключает гистологической верификации) и регионарных лимфогенных метастазов;
- эзофагогастроскопия;
- бронхоскопия (при наличии показаний);
- ЭКГ;

3.2.4. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки;

3.2.5. Общие принципы лечения.

3.2.5.1. Хирургический метод.

Применяются внутриротовые, трансцервикальные и комбинированные хирургические вмешательства. Небольшие опухоли удаляются через рот. При удалении распространенных опухолей выполняют моноблочные комбинированные резекции с интраоперационным контролем радикальности выполненного хирургического вмешательства. При локализации опухоли в задних отделах полости рта возможно удаление опухоли после рассечения нижней челюсти. При этом отдается предпочтение медиальной мандибулотомии.

Хирургическая тактика при вторичном поражении нижней челюсти.

Краевая резекция показана в следующих ситуациях:

достижимо хорошее отделение опухоли от челюсти с трех сторон;
первичная опухоль близко прилегает к челюсти;
имеется минимальная эрозия кортикального слоя или альвеолярного отростка.

Краевая резекция не показана при массивном поражении мягких тканей или инвазии в губчатую часть кости, а также у пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия или атрофичной истонченной челюстью, вследствие резорбции альвеолярного отростка.

Сегментарная резекция выполняется при значительной инвазии опухоли в губчатую часть или инвазии в альвеолы зубов с периневральным распространением. Реконструкция нижней челюсти должна планироваться у всех пациентов, которым выполняется сегментарная резекция, ведущая к выраженным эстетическим и функциональным нарушениям (при общем удовлетворительном состоянии).

3.2.5.2. Лучевое лечение.

Результаты лучевого лечения пациентов с опухолями губы и слизистой оболочки полости рта I–II стадии в целом сопоставимы с хирургическим методом. Применяется короткофокусная рентгенотерапия и электронотерапия (только для рака губы), телегамматерапия и сочетанная лучевая терапия.

При проведении сочетанной лучевой терапии между завершением дистанционного облучения и проведением контактной лучевой терапии интервал составляет 7–10 дней. В случае четко отграниченных поверхностных опухолей T1-T2 без регионарных метастазов методом выбора является применение брахитерапии.

Распространенные опухоли (T3-T4) лечат с использованием лучевой терапии в виде пред-и/или послеоперационного воздействия с целью создания более благоприятных условий для радикального хирургического вмешательства и уменьшения числа рецидивов. В настоящее время наиболее обоснованным является послеоперационная лучевая терапия, позволяющая, не увеличивая числа послеоперационных осложнений, существенно снизить частоту развития местных рецидивов. Тем не менее проведение предоперационной лучевой терапии может быть обосновано при местно-распространенных опухолях на грани резектабельности или несмещаемых метастазах в лимфатических узлах (СОД 46–50 Гр, РОД 2 Гр). Кроме того, предоперационную лучевую терапию можно проводить у соматически ослабленных пациентов с резектабельными опухолями, используя этот период для общеукрепляющего лечения и подготовки к операции.

При облучении регионарного лимфатического коллектора в планируемый объем облучения включаются лимфатические узлы шеи со стороны поражения, а при центральной локализации опухоли – лимфатические узлы шеи с обеих сторон. Облучение регионарных лимфатических узлов проводится параллельно с лучевой терапией первичной опухоли или в рамках послеоперационной лучевой терапии.

Показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии являются:

опухоли Т3-Т4;
наличие резидуальной опухоли;
периневральная/лимфатическая /сосудистая инвазия;
шейная лимфодиссекция по поводу множественных (более 2-х метастазов и/или их экстракапсулярном распространении).

В качестве основного метода лечения лучевая терапия также применяется при нерезектабельных опухолях или высоком риске хирургического вмешательства.

3.2.5.3. Химиолучевое лечение.

Химиолучевое лечение у пациентов с резектабельными опухолями губы и слизистой оболочки полости рта в стандартных ситуациях используется в послеоперационном периоде при морфологическом подтверждении наличия опухоли в крае отсечения (если невозможна реоперация), а также наличии периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии, после лимфодиссекции по поводу множественных регионарных метастазов (N2, N3).

Показанием к его применению в предоперационном периоде у пациентов с резектабельными опухолями являются местно-распространенные опухоли или несмещаемые метастазы, возможность радикального удаления которых вызывает сомнение.

При проведении химиолучевого лечения введение цисплатина в 1-й день осуществляется перед проведением сеанса облучения из расчета 100 мг/м², внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, затем – в 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии.

3.2.6. Схемы химиотерапии.

3.2.6.1. цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м² /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни,

паклитаксел 135 мг/ м² /сут в 1-й день

интервалы между курсами 3–4 недели.

3.2.6.2. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день,

интервалы между курсами 4 недели.

3.2.6.3. Метотрексат 30–40 мг внутрь 1 раз в неделю.

3.2.6.4. При резидуальных опухолях (R2) и местно распространенных рецидивах возможно применение интраоперационно лекарственного средства для локальной химиотерапии на основе цисплатина, мобилизованного на целлюлозном носителе.

3.2.6.5. Возможно использование цетуксимаба при лучевой терапии при наличии противопоказаний к введению платины и в виде моно- или в сочетании с полихимиотерапией в случаях, когда хирургический и лучевой методы лечения не показаны. Назначение цетуксимаба осуществляется мультидисциплинарным консилиумом специалистов онкологического учреждения.

3.3. Рак губы.

Лечение проводится с учетом местного распространения опухоли и стадии процесса, функционального и эстетического результата. Используются лучевой, хирургический и комбинированный методы лечения. При этом предпочтительным методом лечения рака губы I–II стадии является лучевой. При распространенных резектабельных опухолях стандартное лечение включает хирургическое удаление опухоли и послеоперационную

лучевую терапию. При N0 (по клиническим данным) проводится облучение первого лимфатического барьера, за исключением пациентов с поверхностными и экзофитными формами рака T1.

3.3.1. Лучевое лечение.

До начала проведения лучевой терапии у пациента должна быть санирована полость рта. При раке губы T1-T2 без клинически определяемых метастазов используется короткофокусная рентгенотерапия, электронотерапия или брахитерапия (при поверхностных опухолях). При лучевой терапии по радикальной программе к первичному опухолевому очагу подводится СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр). В объем облучаемых тканей включается первичный опухолевый очаг и 1,5-2 см тканей, окружающих опухоль. Клинически не измененные шейные лимфатические узлы I–III уровня облучаются в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр); при их метастатическом поражении – в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр).

При раке губы T3-T4 может использоваться дистанционная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) или сочетанная лучевая терапия.

На первом этапе проводится телегамматерапия или электронотерапия в СОД 40–50 Гр (РОД 2 Гр). Облучению подвергаются первичный опухолевый очаг и регионарные лимфатические узлы (I–III уровень). При наличии метастазов облучаются все лимфатические узлы шеи пораженного коллектора и I–III уровень контрлатерального интактного коллектора. Вторым этапом проводится дистанционная или внутритканевая лучевая терапия до СОД экв. 70 Гр на зону первичного очага и пораженных лимфоузлов.

При проведении послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли подводится СОД 60 (R0) или СОД 66–70 Гр (R1-2), на регионарные лимфатические узлы – СОД 50–60 Гр. Показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии являются опухоли T3-T4, наличие неудалимой резидуальной опухоли, периневральная/лимфатическая/сосудистая инвазия, шейная лимфодиссекция по поводу множественных метастазов или их экстракапсулярном распространении.

3.3.2. Хирургический метод.

При хирургическом удалении опухоли T1-2 производится блоковая резекция губы с отступом от клинически определяемых краев новообразования на 1,5–2 см. При возможности интраоперационного гистологического контроля радикальности хирургического вмешательства отступ от краев опухоли может быть уменьшен (в удаляемый блок наряду с опухолью должно быть включено не менее 0,5 см неизмененных тканей, окружающих опухоль). Образовавшийся дефект устраняется непосредственно после удаления опухоли с применением различных вариантов пластического замещения местными тканями. При опухолях T3–4 используются комбинированные операции с устранением послеоперационного дефекта лоскутами с осевым типом кровообращения.

3.3.3. Лечение по стадиям.

3.3.3.1. I–II стадии (T1-2 N0 M0).

3.3.3.1.1. Дистанционная лучевая терапия в СОД 66-70Гр (РОД 2 Гр) ± облучение лимфатических узлов шеи в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр).

3.3.3.1.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 40-50Гр (РОД 2 Гр) + брахитерапия до СОД экв. 70 Гр ± облучение лимфатических узлов шеи в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр)

3.3.3.1.3. Хирургическое удаление опухоли ± селективная лимфодиссекция (I–III уровень):

при наличии опухоли в крае отсечения выполняется повторное хирургическое вмешательство или проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр),

при наличии периневральной/сосудистой/лимфатической инвазии проводится послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр).

3.3.3.1.4. Брахитерапия (СОД 66–70 Гр) ± облучение лимфатических узлов шеи (СОД 50 Гр).

(При наличии остаточной опухоли после завершения радикального курса лучевой терапии по поводу рака губы оперативное выполняется вмешательство в сроки 3-6 недель после окончания облучения).

3.3.3.2. III–IVA, B стадии (T3–4N0M0, любая TN1–3M0) резектабельные.

3.3.3.2.1. Хирургическое удаление опухоли + шейная лимфодиссекция без/с послеоперационной лучевой терапии в СОД 60–70Гр (РОД 2 Гр):

при N0 – одно- или двусторонняя селективная лимфодиссекция;

при N1, N2a-b, N3 – радикальная шейная лимфодиссекция ± контрлатеральная селективная лимфодиссекция;

при N2c – двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция;

при T3–T4 pN0 – послеоперационная лучевая проводится только на ложе удаленной опухоли;

Послеоперационное химиолучевое лечение может быть проведено при наличии опухоли в крае отсечения, периневральной/сосудистой/лимфатической инвазии, экстранодальном распространении метастазов или множественных метастазах без экстранодального распространения:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр.

3.3.3.2.2. Лучевая терапия по радикальной программе (дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия до СОД экв. 70 Гр или дистанционная лучевая терапия до СОД 70 Гр) или одновременное химиолучевое лечение (пациенты с высоким хирургическим риском):

при полной регрессии первичной опухоли и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция ± контрлатеральная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов (N2, N3) проводится динамическое наблюдение или может быть выполнена радикальная шейная лимфодиссекция;

при неполной регрессии первичного опухолевого очага выполняется радикальное хирургическое вмешательство через 3–4 недели после окончания облучения ± радикальная шейная лимфодиссекция.

3.3.3.2.3. IV стадия (нерезектабельные).

Проводится лучевое или химиолучевое лечение.

3.4. Рак языка.

При лечении рака языка необходимо принимать во внимание агрессивность опухолей данной локализации и высокой вероятности скрытого лимфогенного, в том числе билатерального метастазирования. Хирургический метод лечения применим лишь для I стадии рака подвижной части языка. Лучевая терапия в качестве единственного метода лечения может использоваться при опухолях T1–T2 с минимальной инфильтрацией подлежащих тканей и без распространения на альвеолярный отросток челюсти. Основным методом лечения рака языка является комбинированный. В стандартных ситуациях хирургическое вмешательство выполняется на первом этапе. Послеоперационное облучение начинают сразу после заживления раны.

Проведение предоперационной лучевой терапии (СОД 46–50 Гр, РОД 2 Гр) при резектабельных опухолях не является оптимальной тактикой, но может быть использовано в ряде случаев у пациентов с местно-распространенными опухолями на грани резектабельности или несмещаемыми метастазами в лимфатических узлах, а также у соматически ослабленных пациентов (с одновременным проведением общеукрепляющего лечения и подготовки к операции). В этом случае операция выполняется через 2–3 недели после завершения лучевой терапии.

При всех стадиях в рамках радикального лечения проводится облучение лимфатических узлов шеи (IB–IV уровень и VA уровень на стороне поражения лимфоузлов) и/или выполняется шейная лимфодиссекция.

3.4.1. Лучевое лечение

При лечении рака языка может использоваться дистанционная и сочетанная лучевая терапия. Первичный опухолевый очаг и множественные или большие регионарные метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр). При проведении послеоперационной

лучевой терапии ложе удаленной опухоли облучается в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр), облучение лимфатических узлов проводится на обеих сторонах шеи в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). После удаления регионарных лимфатических узлов с экстракапсулярным распространением метастаза(ов) облучение проводится в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

3.4.2. Хирургический метод.

Небольшие опухоли подвижной части языка могут быть удалены внутриротовым доступом. При этом задняя граница резекции должна отстоять от макроскопически определяемой границы опухоли не менее чем на 2 см. Типовой операцией на языке является гемиглоссэктомия. Гемиглоссэктомию выполняют при диаметре опухоли не более 4 см электрохирургическим методом. Местно-распространенные опухоли языка служат показанием к комбинированным или расширенным операциям. Для выполнения комбинированных операций применяются трансоральные доступы с дополнительным рассечением тканей щеки или нижней губы по средней линии и различными видами остеотомий. При распространенном раке языка объем резекции увеличивают за счет частичного удаления корня и противоположной части языка, тканей дна полости рта, сегмента нижней челюсти. Для замещения послеоперационных дефектов выполняются реконструктивно-восстановительные операции с применением перемещенных лоскутов с осевым кровоснабжением или аутотрансплантатов с наложением микрохирургических анастомозов. Если проводилась предоперационная лучевая терапия, хирургический этап выполняется через 2–3 недели после ее завершения. Тотальная глоссэктомия или пересечение обоих подъязычных нервов требует наложения гастростомы или зондового питания пациента.

При неполной регрессии регионарных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная лимфодиссекция.

3.5. Рак дна полости рта.

Небольшие опухоли (T1 и T2) могут быть излечены путем широкого хирургического иссечения или при помощи лучевой терапии. Хирургический метод может использоваться при ограниченных поверхностных опухолях передних отделов полости рта или при вторичном поражении кости небольшой по размерам опухолью слизистой оболочки. При распространенном опухолевом процессе (T3-T4) проводится комбинированное лечение (операция + лучевая терапия). Показания к предоперационной лучевой терапии ограничены (см. рак языка).

Во всех случаях выполняется регионарная лимфодиссекция и/или облучение лимфатических узлов шеи.

3.5.1. Хирургический метод.

При иссечении рака дна полости рта T1 и T2 необходимо отступить от опухоли не менее 2 см. Местно-распространенные опухоли слизистой оболочки дна полости рта служат показанием к выполнению комбинированных и расширенных операций, включающих широкое иссечение подлежащих мышечных, фасциальных и сосудистых структур, вдоль которых возможен рост опухоли, резекцию нижней челюсти. Радикальность хирургического вмешательства в этих случаях устанавливают путем интраоперационного гистологического исследования. Опухоли слизистой оболочки дна полости рта удаляют в едином блоке с содержимым поднижнечелюстного и подбородочного треугольников.

Наиболее типичными операциями являются резекция тканей дна полости рта с резекцией в едином блоке трети или половины языка; резекция тканей дна полости рта с одномоментной краевой резекцией альвеолярного края нижней челюсти или резекцией внутренней части нижней челюсти, к которой примыкает опухоль; резекция тканей дна полости рта с резекцией сегмента или половины нижней челюсти; аналогичные операции с одномоментным иссечением в едином блоке шейной клетчатки. Замещение послеоперационных дефектов осуществляется с применением перемещенных лоскутов с осевым кровоснабжением (кожно-мышечный или мышечно-фасциальный пекторальный лоскут, в том числе включая фрагмент ребра для восстановления нижней челюсти;

торакодорсальный, в состав которого можно включить лопаточную ость) или путем аутотрансплантации сложных тканевых комплексов (кожно-мышечные, мышечно-костные и др.) с использованием микрохирургической техники. Для микрохирургической реконструкции дна полости рта, включая дефекты языка, могут использоваться различные аутотранспланты: свободный радиальный лоскут предплечья, васкулярированный малоберцовый аутотрансплантат.

3.5.2. Лучевое лечение.

Общие принципы и дозы лучевой терапии в целом соответствуют аналогичным при лечении рака языка. Двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов шеи проводят при центральной локализации опухоли. При наличии метастазов в лимфоузлах шеи на стороне локализации первичной опухоли дополнительно облучаются контрлатеральные лимфатические узлы.

Внутриканевая лучевая терапия в качестве самостоятельного метода может быть применена при лечении небольших хорошо отграниченных опухолей T1, T2 с глубиной инфильтрации до 2,5–3 см (СОД экв. 60–70 Гр). При распространении опухоли на челюсть брахитерапия не является оптимальным методом лечения вследствие высокого риска развития остеорадионекроза. В целом при лучевом лечении рака I–II стадии предпочтение отдается дистанционной и сочетанной лучевой терапии.

3.5.3. Лечение рака языка и дна полости рта по стадиям.

3.5.3.1. I–II стадии (T1-2 N0 M0).

3.5.3.1.1. Дистанционная (сочетанная лучевая терапия) в СОД экв. 60–70 Гр + облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). При наличии резидуальной опухоли выполняется радикальное хирургическое вмешательство.

3.5.3.1.2. Хирургическое удаление опухоли ± односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция (уровень I, II, III и верхняя часть V) или облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При T1 и T2 с наличием периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

3.5.3.2. III стадия (T3N0M0) резектабельная.

Хирургическое удаление опухоли + односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция (уровень I, II, III и VA) + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии опухоли в крае отсечения проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

3.5.3.3. III–IVA, В стадии (T1-3 N1-3 M0) резектабельные.

Хирургическое удаление опухоли + двусторонняя или односторонняя шейная лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр):

при N1, N2a-b, N3a-b – радикальная шейная лимфодиссекция ± контрлатеральная селективная лимфодиссекция;

при N2c – двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.

При наличии опухоли в крае отсечения, периневральной/сосудистой/лимфатической инвазии, экстракапсулярном распространении метастазов или множественных метастазах без экстракапсулярного распространения целесообразна послеоперационная одновременная химиотерапия и лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр.

3.5.3.4. IV стадия (T4 любая N любая M0) резектабельная.

3.5.3.4.1. Хирургическое удаление опухоли + двусторонняя или односторонняя шейная лимфодиссекция + химиолучевая терапия с цисплатином на ложе удаленной опухоли РОД 2 Гр и область регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр.

Данный вариант предпочтителен при небольших по размеру опухолях T4, распространяющихся на кость.

3.5.3.4.2. Химиолучевое лечение ± хирургическое удаление первичного опухолевого очага ± шейная лимфодиссекция:

шейная лимфодиссекция выполняется при наличии клинически определяемых метастазов в лимфоузлах после завершения химиолучевого лечения;

при полной регрессии метастазов (N1) осуществляется динамическое наблюдение;

при полной регрессии метастазов (N2-3) осуществляется динамическое наблюдение или возможно выполнение селективной/радикальной шейной лимфодиссекции.

Одновременное химиолучевое лечение может проводиться по схемам:

1 схема: цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на первичную опухоль и область регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

2 схема: цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первую фракцию РОД 1.8 Гр на эту же зону до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторую фракцию в день локально на опухоль (буст) РОД 1.6 Гр до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

3.5.3.5. IV стадия (нерезектабельные).

Лечатся в соответствии с принципами лечения всех нерезектабельных опухолей головы и шеи (лучевая терапия, одновременная лучевая и химиотерапия, химиотерапия).

3.5.4. Наблюдение, сроки и объем исследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первых шести месяцев после завершения лечения – ежемесячно;

в течение последующих шести месяцев (до года) – каждые 1,5–2 месяца;

в течение второго года – один раз в 3–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

Пациенты должны быть информированы о необходимости отказа от курения.

3.5.4.1. Методы обследования:

локальный контроль (бимануальное пальпаторное обследование губы, языка, щек, тканей дна полости рта, орофарингоскопия) при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов при каждом посещении;

УЗИ шеи 1 раз в 3 мес.;

рентгенография органов грудной клетки один раз в год;

эзофагогастроскопия 1 раз в год;

бронхоскопия, ларингоскопия (при наличии жалоб);

контроль функции щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет (после облучения шеи).

3.6. Злокачественные опухоли слюнных желез (C07-C08).

Опухоли слюнных желез могут развиваться в больших слюнных железах (околоушная, поднижнечелюстная и подъязычная) и малых слюнных железах (слизистая оболочка полости рта, небо, небный язычок, дно полости рта, задняя 1/3 языка, ретромолярная область, глотка, гортань, придаточные пазухи носа).

Злокачественные опухоли слюнных желез в структуре онкологической заболеваемости составляют менее 0,5 % от всех злокачественных новообразований и приблизительно 3–5 % всех злокачественных опухолей головы и шеи.

Возраст большинства пациентов находится в пределах 50–70 лет. Приблизительно 80 % всех новообразований поражает околоушные железы. Опухоли малых слюнных желез наиболее часто развиваются на небе. Частота развития злокачественных опухолей зависит от их локализации. Так, злокачественными опухолями являются приблизительно

20–25 % новообразований околоушных, 35–40 % – поднижнечелюстных, 50 % – опухолей неба, и около 90 % подъязычных слюнных желез.

Таблица 3.8

Основные статистические показатели С07–08

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	82	120
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,9	1,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	16,0	10,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,0	30,4
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	33,3	25,2
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,7	33,9
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	27,2	23,4
Умерло от злокачественных новообразований	45	53
Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель	0,5	0,6
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	55,6	46,2
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	648	721
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	64,2	57,7

3.6.1. Гистологическая классификация.

Наиболее часто встречаются нижеперечисленные морфологические формы злокачественных опухолей слюнных желез (гистологическая классификация приведена согласно международной классификации онкологических заболеваний, 2013¹; лимфомы и саркомы не включены, таблица 3.9).

Таблица 3.9

Гистологическая классификация

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Ациноклеточный рак (опухоль низкой степени злокачественности)	8550/3
Аденокистозный рак (степень злокачественности определяют по количеству солидного компонента)	8200/3
Неспецифическая аденокарцинома (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8140/3
Базальноклеточная аденокарцинома (опухоль низкой степени злокачественности)	8147/3
Карцинома в плеоморфной аденоме	8941/3
Мукоэпидермоидный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8430/3
Полиморфная аденокарцинома (опухоль низкой степени злокачественности)	8525/3
Сосочковая цистаденокарцинома	8450/3
Цистаденокарцинома	8440/3
Рак протоков слюнных желез (опухоль высокой степени злокачественности)	8500/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Неспецифическая светлоклеточная карцинома	8310/3
Миоэпителиальная карцинома (опухоль низкой или высокой степени злокачественности)	8982/3
Плоскоклеточный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8070/3
Крупноклеточный рак (опухоль высокой степени злокачественности)	8012/3

Мелкоклеточный рак (опухоль высокой степени злокачественности)	8041/3
Карциносаркома (метапластический рак)	8980/3
Лимфоэпителиальный рак	8082/3
Недифференцированный рак	8020/3

¹ International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), Third Edition.

3.6.2. TNM классификация.

Классификация применима только для рака больших слюнных желез:

околоушная (C07.9);

поднижнечелюстная (C08.0);

подъязычная (C08.1).

Карциномы малых слюнных желез верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей классифицируются согласно правилам кодирования их анатомической классификации (например, полости рта).

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении без экстрапаренхиматозного распространения*

T2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении, без экстрапаренхиматозного распространения*

T3 – опухоль более 4 см и/или опухоль с экстрапаренхиматозным распространением*

T4a – опухоль распространяется на кожу, нижнюю челюсть, наружный слуховой проход и/или лицевой нерв

T4b – опухоль распространяется на основание черепа, и/или крыловидные пластинки основной кости, и/или охватывает сонную артерию

Примечание.

Экстрапаренхиматозное распространение имеет место в том случае, когда есть клинические или макроскопические данные о вовлеченности мягких тканей или нерва, за исключением перечисленных для T4a и T4b. Только одних микроскопических данных недостаточно для того, чтобы констатировать наличие экстрапаренхиматозного распространения.

N – регионарные лимфоузлы:

N1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N2a – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N2b – метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N2c – метастазы в лимфоузлах с обеих сторон или с противоположной стороны, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N3a – метастаз в одном лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N3b – метастазы в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением*

Примечание.

* Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют

M1 – отдаленный метастаз

рTNM патогистологическая классификация:

рТ-категории соответствуют клиническим Т-категориям.

pN – Регионарные лимфоузлы:

Гистологическое исследование при селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование макропрепарата при радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфоузлов

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2a – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или метастаз более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2b – метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2c – метастазы в лимфоузлах с обеих сторон или с противоположной стороны, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN3a – метастаз в лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN3b – метастаз в одном лимфоузле более 3 см в наибольшем измерении, с экстранодальным распространением или в нескольких лимфоузлах на стороне поражения или в лимфоузлах с противоположной стороны или с обеих сторон, с экстранодальным распространением.

3.6.3. Группировка по стадиям (таблица 3.10).

Таблица 3.10

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3,	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Стадия IVB	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

3.6.4. Прогностические факторы (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Гистологическая степень злокачественности. Размер опухоли. Местное прорастание опухолью Периневральная инвазия	Возраст	Края резекции и остаточный процесс (R0/R1/R2)
Дополнительные	Метастазы в лимфоузлах	Прозопоплегия, боль	Адьювантная лучевая терапия
Новые и перспективные	Молекулярные маркеры (с-Kit, Ki-67, HER2, EGFR, VEGF, рецепторы андрогена)		Нейтронная или фотонная лучевая терапия

Гистопатологическая дифференцировка.

степень злокачественности (G) карцином:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – умеренная степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная карцинома.

Для некоторых опухолей слюнных желез, к которым не применима система определения степени злокачественности, используют самостоятельные системы.

Степень злокачественности (G) аденокистозного рака:

G1 – опухоль преимущественно тубулярного строения, без солидного компонента;

G2 – опухоль преимущественно криброзного строения, солидный компонент до 30 %;

G3 – солидный компонент в опухоли более 30 %.

Степень злокачественности мукоэпидермоидного рака:

Кистозный компонент менее 20 % = 2 балла

Инвазия нервов = 2 балла

Некроз = 3 балла

Митозы 4 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа = 3 балла

Анаплазия = 4 балла

Низкая степень злокачественности = 0–4 балла

Промежуточная степень злокачественности = 5–6 баллов

Высокая степень злокачественности = 7–14 баллов.

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

Наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва)

Наличие экстракапсулярного распространения метастазов опухоли (распространение за пределы капсулы узла).

3.6.5. Диагностические мероприятия:

орофарингоскопия;

визуальная оценка функции мимической мускулатуры, конфигурации лица;

пальпаторное обследование больших слюнных желез;

пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон;

УЗИ слюнных желез и лимфоузлов шеи;

цитологическая верификация опухоли (тонкоигольная аспирационная биопсия) или трепан-биопсия опухоли (под УЗ-контролем при кистозных формах опухолей);

срочное интраоперационное гистологическое исследование;

ортопантомография нижней челюсти (при подозрении на вовлечение в опухоль костных структур);

КТ и/или МРТ лицевого черепа и шеи с контрастированием;

рентгенография органов грудной клетки (при цилиндроме малых или больших слюнных желез показано КТ грудной клетки);

ЭКГ;

Эхо-КТ (при планировании химиотерапии).

3.6.5.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

3.6.6. Общие принципы лечения.

Хирургическое удаление опухоли является ведущим компонентом радикального лечения злокачественных новообразований слюнных желез. При I–II стадии низкоклеточных опухолей (низкоклеточная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома) радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения. При опухолях промежуточной и высокой злокачественности (мукоэпидермоидная карцинома, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, злокачественная смешанная опухоль, недифференцированная карцинома и плоскоклеточная карцинома) лечение комбинированное. Шейная лимфодиссекция показана лишь при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Лучевая терапия применяется в самостоятельном виде исключительно при лечении нерезектабельных опухолей или в случае отказа пациента от операции.

Химиотерапия и химиолучевое лечение могут быть использованы в отдельных группах пациентов с первично нерезектабельными опухолями, локо-регионарными рецидивами, отдаленными метастазами, а также при наличии резидуальной опухоли или прогностически неблагоприятных факторов (промежуточная и низкая степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах, инвазия в лицевой нерв, периневральная/лимфатическая/сосудистая инвазия).

Неходжскинские лимфомы слюнных желез лечатся в соответствии с разработанными для них стандартами.

3.6.6.1. Хирургическое лечение.

Все хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей слюнных желез выполняются под общей анестезией.

Радикальным хирургическим вмешательством при злокачественных опухолях околоушных слюнных желез является паротидэктомия с/или без сохранения лицевого нерва. Субтотальная резекция околоушной слюнной железы выполняется при клинически доброкачественном течении и отсутствии убедительных данных за злокачественный характер при дооперационной морфологической верификации: опухоль поверхностной доли небольших размеров (T1-T2), инвазивная с подлежащими тканями, медленно растущая, без вовлечения лицевого нерва и метастазов в лимфоузлах; при низкоклеточных опухолях околоушной слюнной железы (низкоклеточная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома). В этом случае необходим интраоперационный контроль радикальности хирургического вмешательства. При наличии прогностически неблагоприятных факторов (промежуточная и низкая степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах, инвазия в лицевой нерв, периневральная/лимфатическая/сосудистая инвазия) показана послеоперационная лучевая терапия.

Опухоли поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез удаляются единым блоком с содержимым поднижнечелюстного треугольника. Местно-распространенные опухоли требуют резекции всех вовлеченных структур (кожа, мышцы, нервы, нижнечелюстная и височная кость).

При клинически негативных лимфатических узлах в ходе выполнения паротидэктомии или удаления поднижнечелюстной слюнной железы обследуется первый лимфатический уровень. Увеличенные или подозрительные лимфатические узлы направляются на срочное гистологическое исследование с целью определения необходимости и типа лимфодиссекции. При одиночных метастазах и отсутствии экстранодального распространения предпочтение отдается модифицированным шейным лимфодиссекциям.

Сохранение лицевого нерва.

До операции должно быть четко выяснено функциональное состояние нерва, поскольку частичный или полный паралич может быть обусловлен инвазией опухоли. При нервосберегающей операции (паротидэктомии или микрохирургической субтотальной резекции околоушной слюнной железы) должно быть выполнено срочное гистологическое исследование краев отсечения опухоли от нерва или собственно

пересеченной ветви нерва. Поэтому окончательное решение о сохранении лицевого нерва или его ветвей принимается во время операции. Если опухоль не окружает нерв циркулярно и отсутствует периневральная инвазия, возможно проведение нервосохраняющих операций с последующим курсом лучевой терапии.

3.6.6.2. Лучевая терапия.

При первично резектабельных опухолях преимущество имеет послеоперационная лучевая терапия в дозе 60–70 Гр, которая всегда проводится при высокозлокачественных опухолях. Кроме того, показанием к ее проведению является наличие резидуальной опухоли, периневральная или перилимфатическая инвазия, экстракапсулярное распространение опухоли, удаление опухолей глубокой доли околоушной слюнной железы, распространяющихся на парафарингеальное пространство, метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах, рецидив опухоли.

После удаления аденокистой карциномы объем облучения должен включать зоны локализации соседних черепно-мозговых нервов из-за возможного периневрального распространения опухоли.

Профилактическое облучение лимфатических узлов шеи на стороне пораженной слюнной железы обязательно при высокозлокачественных опухолях.

При проведении послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли подводится СОД 60–70 Гр, на регионарные лимфатические узлы СОД 50 Гр.

При лучевом лечении по радикальной программе на первичный опухолевый очаг и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 70 Гр, на неизмененные регионарные лимфатические узлы при высокозлокачественных опухолях СОД 50 Гр.

3.6.6.3. Лечение в зависимости от стадии.

3.6.6.3.1. I–II стадия (низкозлокачественные опухоли).

Хирургическое лечение: паротидэктомия или субтотальная резекция околоушной слюнной железы (по показаниям).

3.6.6.3.2. I–II стадия (средне/высокозлокачественные опухоли):

радикальное хирургическое вмешательство на первичном очаге + послеоперационная дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) + облучение регионарных лимфатических узлов на стороне пораженной железы в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр);

при аденокистой карциноме в зону облучения включают ложе удаленной опухоли и ближайшие черепно-мозговые нервы (регионарные интактные лимфатические узлы не облучаются).

3.6.6.3.3. III–IV стадии (резектабельные).

3.6.6.3.3.1. Удаление опухоли (согласно пункту 33.1.) + радикальная шейная лимфодиссекция на стороне опухоли (при N+) + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр.

3.6.6.3.3.2. При наличии опухоли в крае отсечения, умеренной и низкой степени дифференцировки, невраль/периневральной инвазии, метастазах с экстракапсулярным распространением, лимфатической/сосудистой инвазии может проводиться одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр.

3.6.6.4. Лечение нерезектабельных опухолей:

3.6.6.4.1. Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр).

3.6.6.4.2. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкозлокачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.

3.6.6.4.3. Если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства.

3.6.6.5. Схемы химиотерапии:

3.6.6.5.1. Цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, флюороурацил 750–1000 мг/м² /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни, интервалы между курсами 3–4 недели.

3.6.6.5.2. Доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин 1-й день, цисплатин 40 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, интервалы между курсами 3–4 недели;

3.6.6.5.3. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день, интервалы между курсами 3–4 недели.

3.6.6.6. Лечение опухолей после ранее выполненного неполного удаления (диагноз злокачественной опухоли установлен по данным послеоперационного гистологического исследования).

Лечение начинают после пересмотра микропрепаратов, физикального обследования оставшейся части железы, КТ или МРТ и рентгенологического обследования органов грудной полости.

При отсутствии данных о наличии резидуальной опухоли при сроках наблюдения не более 6 недель после хирургического лечения проводится послеоперационная лучевая терапия. При наличии резидуальной опухоли предпочтительно выполнение радикального хирургического вмешательства с последующим проведением послеоперационной лучевой терапии. В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или отказа пациента проводится лучевая терапия по радикальной программе или одновременная химиолучевая терапия с цисплатином на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр).

При низкоккачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.

3.6.6.7. Лечение рецидивов.

При резектабельных местно-регионарных рецидивах проводится комбинированное лечение. У отдельных пациентов может рассматриваться вопрос о хирургическом удалении отдаленных метастазов. При нерезектабельных процессах проводится лучевое, химиолучевое лечение или химиотерапия.

3.6.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первых шести месяцев после завершения лечения – ежемесячно;

в течение последующих шести месяцев (до года) – каждые 1,5–2 месяца;

в течение второго года – один раз в 3–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

3.6.7.1. Методы обследования:

локальный контроль (пальпаторное обследование губы, языка, щек, тканей дна полости рта, орофарингоскопия) при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов при каждом посещении;

УЗИ шеи, околоушной и подчелюстных областей 1 раз в три месяца;

МРТ лицевого черепа и шеи каждые 4–6 месяцев в течение двух лет

рентгенография органов грудной клетки (при цилиндроме малых или больших слюнных желез рекомендуется КТ грудной клетки) один раз в год;

контроль функции щитовидной железы через 1,2 и 5 лет (после облучения шеи).

ГЛАВА 4 ОПУХОЛИ ГЛОТКИ

Злокачественные новообразования развиваются во всех анатомических отделах глотки. Опухоли ротоглотки и носоглотки встречаются примерно одинаково и составляют около 80 % всех опухолей глотки.

Злокачественные новообразования глотки представлены самыми разнообразными морфологическими формами, но чаще возникают различные формы плоскоклеточного рака. В местах скопления лимфаденоидной ткани (небные миндалины, носоглотка, корень языка и др.) нередко развиваются лимфомы.

Злокачественные опухоли глотки наблюдаются в различном возрасте, а опухоли носоглотки и ротоглотки встречаются даже у детей. Рак гортаноглотки возникает преимущественно у мужчин старше 40 лет.

Опухоли глотки очень рано метастазируют в лимфатические узлы шеи, и 30–70 % пациентов обращаются за помощью с большими и множественными регионарными метастазами.

Наиболее существенными факторами риска развития опухолей глотки являются курение и употребление алкоголя.

Каждому отделу глотки присущи свои особенности клинического течения и соответственно требуются различные лечебные стратегии.

4.1. Злокачественные опухоли ротоглотки (C01, C05.1-2, C09.0-1,9, C10.0,2-3)

Таблица 4.1

Основные статистические показатели C09.0-1,9

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	143	189
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,5	2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	4,9	6,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,5	21,6
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	43,7	36,8
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,9	35,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	38,4	34,2
Умерло от злокачественных новообразований	61	61
Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель	0,6	0,6
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	40,0	30,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	386	567
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	35,8	34,9

Таблица 4.2

Основные статистические показатели C10.0,2-3

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	210	217
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	2,2	2,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	9,2	6,7

Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	38,2	22,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,9	34,8
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,7	36,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	43,8	55,9
Умерло от злокачественных новообразований	132	152
Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель	1,4	1,6
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	63,6	69,6
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	424	482
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	31,6	32,0

Ротоглотка является продолжением полости рта. Границей между ними служит линия, проведенная по передним небным дужкам, валикообразным сосочкам языка, по границе мягкого и твердого неба. Верхней границей ротоглотки является горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твердого неба, нижней – горизонтальная плоскость, расположенная на уровне высшей точки свободного края надгортанника.

Злокачественные опухоли ротоглотки занимают второе место по частоте встречаемости среди опухолей глотки (30–35 %). Новообразования чаще всего развиваются в области небных миндалин (63,7–85 %), корне языка и мягком небе (10–26 %), задней стенке глотки (5–9,1 %).

Ротоглотка имеет богатую лимфатическую систему. Поэтому почти в половине случаев при первичном обращении пациенты имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах.

4.1.1. Гистологическая классификация.

Абсолютное большинство злокачественных новообразований ротоглотки (90 %) представлены плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Остальные опухоли представлены, новообразованиями малых слюнных желез, меланомой саркомами, плазмацитомами, лимфомами и др. редкими опухолями (таблица). В небных миндалинах и корне может развиваться лимфоэпителиома (опухоль Шминке). Неходжскинские лимфомы составляют около 5 % опухолей небной миндалины и крайне редко развивается в корне языка. Лимфоэпителиома, лимфосаркомы и низкодифференцированные формы рака чаще наблюдается у лиц молодого возраста.

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
<i>Рак ротоглотки и гортани</i>	
Плоскоклеточный рак, БДУ*	8070/3
Плоскоклеточный рак, ороговевающий	8071/3
Плоскоклеточный рак, неороговевающий	8072/3
Акантолитический вариант плоскоклеточного рака	8075/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Базалоидный вариант плоскоклеточного рака	8083/3
Папиллярный вариант плоскоклеточного рака	8052/3
Веретенчатый вариант плоскоклеточного рака	8074/3
Верукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Карцинома куникулятам	8051/3
Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
<i>Рак малых слюнных желез</i>	
Ациноклеточная карцинома	8550/3
Аденокистозная карцинома	8200/3
Аденокарцинома, неспецифицированная	8140/3
Базальноклеточная аденокарцинома	8147/3
Карцинома из плеоморфной аденомы (злокачественная смешанная опухоль)	8941/3
Светлоклеточная аденокарцинома	8310/3

Цистаденокарцинома	8440/3
Эпителиально-миоэпителиальная карцинома	8982/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Полиморфная low-grade аденокарцинома	8525/3
Инфильтрирующая протоковая карцинома (слюнных желез)	8500/3
<i>Меланома слизистой оболочки</i>	8720/3

* Использование данных морфологических типов рака рекомендуется ограничить насколько это возможно или только в случаях малого объема биопсийного материала.

Гистопатологическая дифференцировка G.

Для опухолей из малых слюнных желез степень гистологической дифференцировки устанавливается в соответствии с критериями изложенными в разделе опухолей больших слюнных желез.

Для плоскоклеточного рака и неспецифицированной аденокарциномы применяется следующая шкала гистологической дифференцировки:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

В морфологическом заключении на материал удаленной опухоли следует указывать наличие признаков перинеуральной и сосудистой инвазии, отмечать число метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов и наличие экстранодального распространения новообразования.

Неходжскинские лимфомы и лимфосаркомы лечатся в соответствии с разработанными для этих нозологических форм стандартами.

4.1.2. TNM классификация.

4.1.2.1. Анатомические области и части.

Передняя стенка (язычно-надгортанная область):

корень языка (задняя часть языка до валикообразных сосочков или задняя треть) (C01);

валлекула (C10.0).

Боковая стенка (C10.2):

миндалины (C09.9);

миндаликовая ямка (C09.0) и дужки небной миндалины (C09.1);

язычно-миндаликовая борозда (C09.1).

Задняя стенка (C10.3).

Верхняя стенка:

нижняя поверхность мягкого неба (C05.1);

язычок (C05.2).

4.1.2.2. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

p16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или до язычной поверхности надгортанника.

T4a – опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, нижнюю челюсть, твердое небо.

T4b – опухоль распространяется налатеральную крыловидную мышцу, крыловидную пластину основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

p16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или до язычной поверхности надгортанника.

T4 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: гортань*, глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, твердое небо, нижнюю челюсть, латеральную крыловидную мышцу, крыловидные пластинки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

Примечание.

* Распространение первичных опухолей корня языка и валлекул по слизистой оболочке до язычной поверхности надгортанника не рассматривается как распространение на гортань.

N – регионарные лимфатические узлы.

p16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 – метастазы, описанные, как:

N2a – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранадальным распространением*.

Примечание.

* Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое экстранадальное распространение.

p16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в лимфоузлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.

N2 – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N3 – один или несколько метастазов более 6 см в наибольшем измерении.

Примечание.

Лимфатические узлы, расположенные по срединной линии, считаются лимфоузлами на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

4.1.2.3. pTNM-патогистологическая классификация.

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям

Гистологическое исследование препарата селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование препарата радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи обычно включает 15 или более лимфоузлов.

p16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением.

p16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)

pNX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

pN1 – метастаз в 1–4 лимфоузлах.

pN2 – метастазы в 5 и более лимфатических узлах.

4.1.3. Группировка по стадиям (таблицы 4.3, 4.4 и 4.5).

Таблица 4.3

Группировка по стадиям для p16-негативного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A стадия	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
IV B стадия	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
IV C стадия	Любая T	Любая N	M1

Группировка по стадиям (клиническая) для p16-положительного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1, T2	N0, N1	M0
II стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
III стадия	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Любая N	M0
IV стадия	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4.5

Группировка по стадиям (патогистологическая) для p16-положительного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1, T2	N0, N1	M0
II стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
III стадия	T3, T4	N2	M0
IV стадия	Любая T	Любая N	M1

4.1.4. Прогностические критерии (таблица 4.6).

Таблица 4.6

Прогностические факторы выживаемости при орофарингеальном раке

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Статус (HPV) (включая P16) T категория N категория	Курение, при радиотерапии	Качество лечебных средств (определение стадии и квалификация в области мультидисциплинарного управления)
Дополнительные	Число поражения лимфоузлов. Уровень вовлеченных лимфоузлов. Объем опухоли. Гипоксия	Возрастные сопутствующее заболевания	Возможность получить стандартное лечение Доза облучения Общее время лечения Качество радиотерапии
Новые и перспективные	EGFR экспрессия TP53 мутация Vcl-2 ERCC1	Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья	

4.1.5. Диагностические мероприятия:

пальпация лимфатических узлов шеи с двух сторон;
 УЗИ шеи;
 орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая);
 пальцевое исследование тканей языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки;
 биопсия опухоли;
 тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;
 рентгенография органов грудной клетки или КТу пациентов с регионарными метастазами;

ортопантомография (для оценки состояния зубов);
 КТ с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ;
 ФДГ-ПЭТ-КТ (по показаниям при III–IV стадиях);
 Молекулярно-генетическое тестирование на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) при орофарингеальном плоскоклеточном раке может быть рекомендовано в зависимости от морфологии и иммунофенотипа новообразования в следующих случаях (таблица 4.7):

Таблица 4.7

Морфология	ИГХ на p16	Потребность в тестировании на ДНК ВПЧ
Неороговевающий или преимущественно неороговевающий плоскоклеточный рак	Интенсивное и диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер в >70 % клеток	Нет
Неороговевающий или преимущественно неороговевающий плоскоклеточный рак	Негативное или фокальное позитивное окрашивание	Да
Ороговевающий плоскоклеточный рак	Интенсивное и диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер в >70 % клеток	Да
Ороговевающий плоскоклеточный рак	Негативное или фокальное позитивное окрашивание	Нет

эзофагогастроскопия;
 бронхоскопия (при наличии жалоб);
 ЭКГ;
 Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).
 Лабораторные исследования:
 группа крови и резус-фактор;
 анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
 клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

4.1.6. Общие принципы лечения.

4.1.6.1. Рак небных миндалин.

Рак небных миндалин чувствителен к лучевой и химиолучевой терапии. Объемы облучения первичного очага зависят от локализации опухоли. При N0 и N1 облучаются лимфатические узлы шеи на стороне локализации первичного опухолевого очага. При множественных метастазах (N2-3) проводится облучение лимфатических узлов шеи с двух сторон. При неполной регрессии регионарных метастазов после завершения консервативного лечения выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

Опухоли небной миндалины удаляются трансорально или наружным доступом. В ряде случаев с целью улучшения условий для адекватного удаления опухоли необходима передняя или боковая мандибулотомия. При операции в данной области необходима большая осторожность ввиду близости крупных артериальных сосудов. Селективная лимфодиссекция (уровни II–IV + заглоточные лимфатические узлы) на стороне локализации первичной опухоли может быть выполнена при N0. При наличии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

4.1.6.2. Рак корня языка и валлекул.

Ранние стадии рака корня языка и валлекул можно одинаково эффективно лечить лучевой терапией, химиолучевым и комбинированным методом. Однако химиолучевая и лучевая терапия приводит к меньшим функциональным нарушениям. Дистанционная

лучевая терапия проводится на корень и заднюю треть тела языка, подчелюстные и шейные лимфатические узлы.

Лимфатические узлы всегда облучаются с двух сторон. При более распространенных процессах (Т3-4) лечение следует начинать с неoadьювантной полихимиотерапии или одновременной химиолучевой терапии.

При выполнении хирургического вмешательства на первом этапе лечения в послеоперационном периоде проводится лучевая или одновременная химиолучевая терапия (в зависимости от наличия прогностически неблагоприятных факторов). При проведении одновременной химиотерапии и лучевого лечения введение цисплатина в 1-й день осуществляется перед проведением сеанса облучения из расчета 100 мг/м^2 , внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, затем – в 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии.

Радикальное хирургическое вмешательство при распространенных опухолях корня языка заключается в субтотальной или тотальной резекции языка, тканей дна полости рта, а при распространении опухоли на гортань – резекции или экстирпации гортани. Операцию завершают наложением временной трахеостомы.

4.1.6.3. Рак задней стенки глотки и мягкого неба.

Небольшие опухоли могут быть излечены хирургически или лучевым методом с одинаковой эффективностью. Однако лучевой метод позволяет получить более хороший функциональный результат. Учитывая то, что большинство опухолей этой локализации располагаются поблизости к срединной линии, при N0 необходимо облучение лимфатических узлов с обеих сторон. При опухолях задней стенки глотки дополнительно облучаются заглочные лимфатические узлы.

При N1–3 метастазах рака задней стенки глотки и мягкого неба облучаются лимфатические узлы шеи с двух сторон, включая заглочные лимфатические узлы.

Пациенты с распространенным заболеванием лечатся комбинированно и химиолучевым методом. Хирургические вмешательства выполняются при наличии остаточной опухоли и/или метастазов после проведенного лечения.

4.1.7. Лечение рака ротоглотки в зависимости от стадии заболевания.

4.1.7.1. T1-2 N0-1 M0.

4.1.7.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) или в СОД 66–70 Гр при N1. В качестве варианта лечения может использоваться:

режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатический лимфатический узел до 16 Гр (СОД 70 Гр));

лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

4.1.7.1.2. Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией (только для T1-T2, N1) по следующим схемам:

1 схема: в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на

4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатический лимфатический узел до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

3 схема: – лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

4.1.7.1.3. Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция (выполняются обязательно при N1) + послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией.

При отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на ложе удаленной опухоли проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). Аналогичное лечение проводится при N0, если не выполнялась шейная лимфодиссекция.

При наличии опухоли в краях отсечения и отсутствии других прогностически неблагоприятных признаков предпочтительнее выполнять хирургическое удаление резидуальной опухоли.

При наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза в удаленных лимфатических узлах шеи проводится послеоперационная химиотерапия с цисплатином одновременно с лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.1.7.2. T3-4aN0-1M0.

4.1.7.2.1. Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

1 схема: в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль (буст) до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

3 схема: лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

4.1.7.2.2 Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция + послеоперационная дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии роста опухоли в краях отсечения, выявлении множественных метастазов в удаленных лимфатических узлах шеи или экстракапсулярном распространении метастаза проводится послеоперационная химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.1.7.2.3. Неоадьювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схемы неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни;

3 курса с интервалом в 3–4 недели

или

цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни,

паклитаксел 135 мг/ м²/сут в 1-й день

3 курса с интервалом в 3–4 недели.

4.1.7.2.4. Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевое лечение в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

4.1.7.3. Т3-4 N2-3 M0, любое Т N2-3 M0.

4.1.7.3.1. Одновременная химиотерапия с цисплатином и дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

1 схема: в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).

3 схема: лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция,

При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли ± радикальная шейная лимфодиссекция.

4.1.7.3.2. Неоадьювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схема неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни;

3 курса с интервалом в 3–4 недели.

4.1.7.3.3. Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевое лечение по следующим схемам:

1 схема: облучение в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

2 схема: облучение в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр,

затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли ± радикальная шейная лимфодиссекция.

4.1.7.3.4. Хирургическое удаление первичной опухоли + шейная лимфодиссекция + послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией.

При N1, N2a-b и N3 выполняется односторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.

При N2c выполняется двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.

Послеоперационная лучевая терапия проводится на ложе удаленной опухоли и регионарного лимфатического коллектора в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр). При N1 без экстракапсулярного распространения – на область удаленного регионарного лимфатического коллектора подводится СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

В случае выявления роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на ложе удаленной опухоли и область регионарных лимфатических коллекторов в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр).

4.1.7.4. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

4.1.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.

4.1.8.1. Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первых шести месяцев после завершения лечения – ежемесячно;

в течение последующих шести месяцев (до года) – каждые 1,5–2 месяца;

в течение второго года – один раз в 3–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

4.1.8.2. Методы обследования:

локальный контроль (пальпаторное обследование исследование тканей языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки; орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая) при каждом посещении;

УЗИ шеи 1 раз в три месяца;

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб),

рентгенография органов Грудной клетки или КТ у пациентов с регионарными метастазами;

КТ или МРТ лицевого черепа и шеи каждые 4–6 месяцев в течение двух лет;

уровень ТТГ каждые 6–12 мес. (после облучения шеи).

4.2. Злокачественные опухоли носоглотки (C11)

Таблица 4.8

Основные статистические показатели C11

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	36	34
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,4	0,4

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	6,1	3,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	27,3	31,3
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	42,4	25
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,2	40,6
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	13,3	25,0
Умерло от злокачественных новообразований	17	22
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,2	0,2
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	50,0	50,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	244	253
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	60,3	60,5

Носоглотка – верхняя часть глотки, располагающаяся ниже основания черепа позади полости носа. Границей со средним отделом (ротоглоткой) является условная горизонтальная линия, проходящая по твердому небу. Верхняя стенка – основание черепа (тело основной кости, основная часть затылочной кости и пирамиды височных костей); передняя стенка – края хоан; задняя – передние поверхности I и II позвонков; боковые стенки – мышечные (сжиматели глотки); нижняя – задняя поверхность мягкого неба.

Мужчины заболевают раком носоглотки в 3–4 раза чаще, чем женщины. Преимущественный возраст заболевших 40–60 лет. Одними из первых симптомов опухоли являются нарастающее затруднение дыхания носом, гнусавость, заложенность и шум в ушах, понижение слуха. У 10–15 % пациентов может наблюдаться прорастание опухоли в основание черепа. Опухоли носоглотки очень рано метастазируют в лимфатические узлы верхней трети шеи и затылочной области (60–90 %). Поражение лимфатических узлов регионарных зон у 25–80 % пациентов является первым клиническим проявлением рака носоглотки.

За последние три года злокачественными опухолями носоглотки в Республике Беларусь заболевает ежегодно 25–35 человек.

4.2.1. Гистологическая классификация.

В таблице 4.9 представлены наиболее часто встречающиеся морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки.

Таблица 4.9

Морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки

<i>Рак носоглотки</i>	
Плоскоклеточный рак, ороговевающий	8071/3
Назофарингеальная (лимфоэпителиальная) карцинома, дифференцированная/недифференцированная	8082/3
Базалоидный вариант плоскоклеточного рака	8083/3
Назофарингеальная папиллярная аденокарцинома	8260/3
Аденокарцинома, неспецифицированная*	8140/3

* Использование данных морфологических типов рака рекомендуется ограничить насколько это возможно или только в случаях малого объема биопсийного материала.

4.2.2. TNM классификация.

4.2.2.1. Анатомические области и части носоглотки.

Задневерхняя стенка: от уровня линии соединения твердого и мягкого неба до основания черепа (C11.0, C11.1).

Боковая стенка, включая ямку Розенмюллера (C 11.2).

Нижняя стенка, представляющая собой заднюю поверхность мягкого неба (C 11.3).

4.2.2.2. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль.

T1 – опухоль ограничивает носоглотку или прорастает в ротовую полость и/носовую полость без распространения в окологлоточные структуры

T2 – опухоль, распространяющаяся на окологлоточные структуры и /или инфильтрирует медиальную, латеральной крыловидную мышцы и/или предпозвоночных мышц.

T3 – опухоль распространяется на костные структуры основания черепа, шейный позвонок, крыловидную ямку и/или параназальные структуры.

T4 – опухоль распространяется в полость черепа с или без вовлечения черепных нервов, поражает гортаноглотку, орбиту, околоушную слюнную железу и/или распространение за пределы латеральной крыловидной мышцы.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – один или несколько метастазов на стороне поражения в шейных лимфоузлах и/или метастазы в позаглоточных лимфатических узлах на стороне поражения или с обеих сторон до 6 см выше нижней Границы перстневидного хряща.

N2 – двухсторонние метастазы в шейных лимфоузлах до 6 см в наибольшем измерении, выше нижней Границы перстневидного хряща.

N3 – один или несколько метастазов в шейных лимфоузлах больше 6 см в наибольшем измерении и/или расположенные ниже нижней Границы перстневидного хряща

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

4.2.2.3. pTNM – патогистологическая классификация

pT, N-категории соответствуют клиническим T, N-категориям

4.2.3. Группировка по стадиям (таблица 4.10).

Таблица 4.10

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IV A стадия	T4	N0, N1, N2	M0
	Любая T	N3	M0
IV B стадия	Любая T	Любая N	M1

Прогностические критерии

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Стадия Гистологический тип	Возрастные сопутствующее заболевания	Средства определения стадии (МРТ, ПЭТ, КТ) Средства для высококачественной лучевой терапии (конформационная и прецизионная методики) Дополнительные применения химиотерапии, квалификация специалиста в лучевой и химиотерапевтической терапии
Дополнительные	EBV-DNA(ДНК вируса Эбштейн-Барр) Объем опухоли Локализация метастазов	ЛДГ	Оптимизация фракционной дозы радиотерапии Оптимизация порядка химиотерапии и препаратов
Новые и перспективные	Биомаркеры профиль генной экспрессии		Преимущества диагностической и терапевтической методики

4.2.5. Диагностические мероприятия:

сбор анамнеза;
 пальпация шеи с обеих сторон;
 УЗИ шеи;
 ото-, фаринго- и задняя риноскопии, в том числе фиброоптическая (при необходимости послеоттягивания мягкого неба);
 биопсия опухоли носоглотки;
 тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного лимфоузла шеи;
 определение вируса Эпштейн-Барр в опухоли и крови (при плоскоклеточном неороговевающем и недифференцированном раке);
 МРТ с контрастированием от основания черепа, включая носоглотку до ключиц и/или компьютерная рентгеномография с контрастированием;
 КТ основания черепа с контрастированием (по показаниям);
 КТ органов Грудной клетки и печени с контрастированием или ФГД-ПЭТ-КТ у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (при плоскоклеточном неороговевающем раке, при выявлении эндемического фенотипа вируса Эпштейн-Барр или N2-3, по показаниям при III–IV стадии опухолей других гистологических типов);
 рентгенография органов Грудной клетки;
 ЭКГ;
 Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).
 группа крови и резус-фактор;
 анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
 клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

4.2.6. Общие принципы лечения.

Лечение рака носоглотки лучевое и химиолучевое. Пациенты с T1N0M0 могут быть излечены применением только лучевой терапии. В остальных случаях используется химиолучевое лечение. У отдельных Групп пациентов с распространенным опухолевым

процессом целесообразна неоадьювантная химиотерапия с целью уменьшения объема опухоли и создания благоприятных условий для последующего химиолучевого лечения.

Шейные лимфатические узлы всегда облучаются билатерально с лечебной или профилактической целью.

Хирургические вмешательства используются крайне редко (удаление рецидивных опухолей при невозможности провести повторное облучение или радикальная шейная лимфодиссекция при неполной регрессии метастазов после химиолучевого лечения).

4.2.6.1. Лучевая терапия.

Лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) используется в качестве самостоятельного метода при лечении рака носоглотки T1N0M0. Одновременно с первичным опухолевым очагом осуществляется двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов. При лечении более распространенных форм опухолей лучевая терапия используется в рамках химиолучевого лечения.

4.2.7. Лечение в зависимости от стадии.

4.2.7.1. I стадии (T1N0M0).

Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр + двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 50 Гр.

4.2.7.2. II-IVA стадии (T1N1-3M0; T2-T4N0-3M0).

Химиолучевая терапия + адьювантная химиотерапия:

Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг, регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). При больших или множественных регионарных метастазах СОД составляет 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

После завершения химиолучевого лечения проводится три курса адьювантной полихимиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м² /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни.

Интервал между курсами 4 недели.

При неполной регрессии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная диссекция.

4.2.7.3. IVB стадия (любая T любая NM1).

Полихимиотерапия + лучевая терапия на область первичного опухолевого очага (СОД 70 Гр, РОД 2 Гр) и регионарных лимфатических узлов (СОД 60–70 Гр, РОД 2 Гр), которая проводится при полной регрессии отдаленных метастазов после химиотерапии.

Лучевая терапия также может быть использована для лечения отдаленных метастазов.

4.2.8. Схемы химиотерапии.

4.2.8.1. Цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м² /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни, интервал между курсами 4 недели.

4.2.8.2. карбоплатин AUC 4-5

флюороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни.

4.2.8.3. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

4.2.9. Лечение рецидива заболевания.

При местном рецидиве опухоли в срок не ранее чем через 12 мес. после завершения лечения может быть рассмотрен вопрос о проведении локального облучения зоны рецидива с использованием контактной и/или дистанционной лучевой терапии.

4.2.10. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – каждые 1–3 месяца;

в течение второго года – каждые 2–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

4.2.10.1. Методы обследования:

пальпаторное обследование шеи при каждом посещении;

передняя и задняя риноскопия, орофарингоскопия, ларингоскопия (зеркальная или эндоскопическая) – при каждом посещении;

МРТ и/или КТ носоглотки с контрастированием через 4–6 месяцев после завершения лечения;

УЗИ шеи 1 раз в 3–6 мес.;

УЗИ или КТ печени выполняется у пациентов с высоким риском развития отдаленных метастазов один раз в 6 мес.;

КТ органов Грудной клетки и печени с контрастированием или ПЭТ-КТ у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (при неороговевающем раке, при выявлении эндемического фенотипа вируса Эпштейн-Барр или N2-3), один раз в 6 мес.;

уровень ТТГ каждые 6–12 мес. (после облучения шеи).

4.3. Злокачественные опухоли гортаноглотки (C12, C13)

Таблица 4.12

Основные статистические показатели C12, C13

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	257	340
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	2,7	3,6
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0,8	1,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	9,0	9,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	59,2	46,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	31,0	42,6
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	48,9	40,8
Умерло от злокачественных новообразований	186	216
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	2,0	2,3
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	74,1	63,9
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	493	642
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	26,6	22,1

Второй локализацией по частоте возникновения опухолей в глотке является гортаноглотка. Верхней Границей гортаноглотки является линия нижней Границы ротоглотки на уровне большого рожка подъязычной кости и верхнего края свободной части надгортанника перпендикулярная к задней стенке глотки, нижней – плоскость, проходящая по нижнему краю перстневидного хряща. Граница с гортанью – линия, проходящая по свободному краю надгортанника, краю черпаловидно-надгортанных складок и черпаловидных хрящей. Чаще всего опухоли развиваются в Грушевидном синусе. В позадиперстневидной области и на задней стенке опухоли возникают редко.

В гортаноглотке преобладающей формой опухоли являются разновидности плоскоклеточного рака. Неэпителиальные опухоли наблюдаются в 2–3 % случаев. Болеют преимущественно мужчины 40–60 лет. Факторами риска для этих новообразований, как и при опухолях гортани, являются курение и злоупотребление алкоголем.

4.3.1. TNM классификация.

4.3.1.1. Анатомические области и части гортаноглотки.

Глоточно-пищеводное соединение (C13.0) (область позади перстневидного хряща): простирается от уровня черпаловидного хряща и черпаловидно-надгортанных складок до нижней Границы перстневидного хряща и формирует переднюю стенку гортаноглотки.

Грушевидный синус (C12.9): простирается от черпаловидно-надгортанной складки до верхнего края пищевода, латерально ограничен щитовидным хрящом, медиально – поверхностью черпаловидно-надгортанной складки (C13.1), черпаловидным и перстневидным хрящами.

Задняя стенка глотки (C13.2): простирается от уровня валлекул до нижнего края перстневидного хряща.

4.3.1.2. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль

T1 – опухоль не выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки и составляет до 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки или распространяется на соседние структуры, или более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении, без фиксации половины гортани.

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или с фиксацией половины гортани или с расширением пищевода.

T4a – опухоль прорастает прилежащие структуры: щитовидный/перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи (подподъязычные мышцы или подкожную жировую клетчатку).

T4b – опухоль распространяется на превертебральную фасцию, сонную артерию или медиастинальные структуры.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 – метастазы, описанные, как:

N2a – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранадальным распространением*

Примечание.

Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

4.3.1.3. pTNM патогистологическая классификация.

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям

Гистологическое исследование препарата селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование препарата радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи обычно включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранадального распространения

pN2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением

4.3.2. Группировка по стадиям (таблица 4.13).

Таблица 4.13

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A стадия	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B стадия	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
IV C стадия	Любая T	Любая N	M1

4.3.3. Прогностические критерии аналогичны как при раке гортани (см. соответствующий раздел)

4.3.4. Диагностические мероприятия:

пальпация лимфатических узлов шеи с двух сторон;

УЗИ шеи;

орофарингоскопия, ларинго- и гифофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая);

пальцевое исследование тканей корня языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки;

биопсия опухоли;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;

КТ органов Грудной клетки или ФГД-ПЭТ-КТ (по показаниям при III–IV стадии);

КТ с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ;

эзофагогастроскопия, бронхоскопия (по показаниям);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

4.3.4.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

4.3.5. Общие принципы лечения.

Ранние стадии рака гортаноглотки (T1N0-1, небольшие T2N0) могут быть излечены с помощью дистанционной лучевой терапии или хирургического метода. В большинстве случаев используется комбинированное лечение, в том числе с применением неoadъювантной химиотерапии или одновременной лучевой терапии и химиотерапии. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

Учитывая склонность рака гортаноглотки к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы во всех случаях рекомендуется осуществлять облучение регионарных лимфатических узлов или выполнять превентивные селективные лимфодиссекции.

4.3.6. Лечение рака гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания.

4.3.6.1. I–II стадии (T1 N0-1 M0, небольшие T2 N0 M0).

4.3.6.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы СОД 50–66 Гр (РОД 2 Гр).

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастазов.

4.3.6.1.2. Частичная ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция (N0) или радикальная шейная лимфодиссекция (N1).

При отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии роста опухоли в краях исечения, экстранодальном распространении метастазов проводится послеоперационная химиотерапия с цисплатином и одновременной дистанционной с лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2. III-IVA стадии (T1 N1-3 M0, T2-3 любая N M0, кроме T4a) потенциально нуждающиеся в ларингэктомии.

4.3.6.2.1. Два курса неoadъювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни.

4.3.6.2.1.1. При полной регрессии первичного опухолевого очага: дистанционная лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр):

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

4.3.6.2.1.2. При регрессии первичной опухоли менее 50 % выполняется хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах (по показаниям) + лучевая или одновременная химиолучевая терапия:

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза(ов), перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2.1.3. При регрессии первичного опухолевого очага более 50 % проводится еще один курс неoadьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м²/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни.

При полной регрессии первичного опухолевого очага после 3-го курса проводится дистанционная лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр):

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

При наличии резидуальной опухоли выполняется хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах (по показаниям) + лучевая или одновременная химиолучевая терапия:

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза (ов), перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2.2. Ларингофарингэктомия + односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция(N0) или радикальная шейная лимфодиссекция (N+):

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза (ов), перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2.3. Одновременная химиотерапия с цисплатином и дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр)

В качестве варианта лечения может использоваться режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом с внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни лучевой терапии (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

После химиолучевой терапии:

при полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3;

при неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли радикальная шейная лимфодиссекция (по показаниям).

4.3.6.3. IVA стадии (T4a любая N M0).

4.3.6.3.1. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге+радикальная или селективная шейная лимфодиссекция + одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на интактные регионарные лимфатические узлы. При экстракапсулярном распространении метастазов (а) регионарные лимфатические узлы облучаются в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр).

4.3.6.3.2. Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах.

1 схема: облучение в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на интактные регионарные лимфатические узлы. При множественных или больших метастазах СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + шейная лимфодиссекция (по показаниям)

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с регионарными метастазами изначально определяемые как N2-3.

4.3.6.3.3. Лечение нерезектабельных опухолей – химиолучевое и лучевое.

4.3.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – каждые 1–3 месяца;

в течение второго года – каждые 2–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

4.3.7.1. Методы обследования:

пальпация шеи, орофарингоскопия, ларингоскопия, передняя и задняя риноскопия – при каждом посещении;

УЗИ шеи один раз в 3–6 мес.,

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб),

МРТ или КТ с контрастированием через 4–6 месяцев после окончания лечения;

рентгенография органов Грудной клетки (каждые 6–12 мес.),

уровень ТТГ каждые 6–12 мес. (после облучения шеи).

ГЛАВА 5
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА
И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ (С30.0, 31.0-1)

Таблица 5.1

Основные статистические показатели С30.0, 31.0-1

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	80	73
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,8	0,8
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	1,3	4,3
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,4	8,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	33,8	36,3
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	54,5	50,7
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	31,1	29,3
Умерло от злокачественных новообразований	44	36
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,5	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	62,5	50,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	332	348
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	51,8	46,3

К предрасполагающим факторам развития злокачественных новообразований данных локализаций относятся хронические полипозные синуситы, работа с древесной пылью и никелевыми рудами, лаками и курение.

При опухолях полости носа и околоносовых пазух лимфогенные регионарные метастазы развиваются в среднем у 10–20 % пациентов. При T1 и T2 лимфогенные метастазы встречается крайне редко. Частота отдаленного метастазирования зависит от гистологической формы и локализации опухоли. В целом отдаленные метастазы наблюдаются у 10–25 % пациентов.

Локализация и особенности клинического течения этих опухолей ведут к поздней диагностике. Нередко диагноз рака околоносовых пазух устанавливают после хирургических вмешательств по поводу предполагаемых патологических процессов доброкачественного характера.

5.1. Гистологическая классификация.

В отличие от опухолей головы и шеи других локализаций, для которых характерно подавляющее преобладание плоскоклеточного рака, опухоли, локализирующиеся в полости носа и околоносовых пазухах, почти в половине случаев представлены разнообразными эпителиальными и неэпителиальными морфологическими вариантами опухолей.

Кроме плоскоклеточного рака достаточно часто в полости носа и пазухах развиваются: эстезионейробластома, недифференцированная карцинома, мелкоклеточная карцинома, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, саркомы, неходжскинская лимфома и др.

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Плоскоклеточный рак	8070/3
Эстезионейробластома	9522/3
Аденокарцинома	8140/3
Аденокистозный рак	8200/3
Мукоэпидермоидный рак	8430/3

Мелкоклеточный рак	8041/3
Лимфоэпителиальный рак	8082/3
Меланома слизистых оболочек	8746/3
Недифференцированный рак	8020/3

5.2. TNM классификация.

Классификация применима только для стадирования карцином. Тем не менее, ее можно использовать для выбора тактики лечения опухолей, не имеющих собственной классификации для данных локализаций.

5.2.1. Анатомические области и части полости носа и придаточных пазух.

Полость носа (C30.0):

перегородка;

дно;

боковая стенка;

преддверие.

Верхнечелюстная (гайморова) пазуха (C31.0).

Пазуха решетчатой кости (C31.1).

T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – карцинома in situ

5.2.2. Верхнечелюстная пазуха.

T1 – опухоль ограничена слизистой оболочкой без эрозии или деструкции кости.

T2 – опухоль, эрозирующая или разрушающая внутренние структуры, включая твердое небо и/или средний носовой ход, но без распространения на заднюю стенку пазухи и крыловидные пластинки основной кости.

T3 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: задняя стенка пазухи, подкожная клетчатка щеки, нижняя или медиальная стенка орбиты, клетки решетчатой кости, крылонебная ямка.

T4a – опухоль распространяется на любую из следующих структур: передние отделы орбиты, кожу щеки, крыловидные пластинки, подвисочную ямку, решетчатую пластинку, основную или лобные пазухи.

T4b – опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, головной мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме места деления тройничного нерва (V2), носоглотку, скат черепа.

5.2.3. Носовая полость и клетки решетчатой кости.

T1 – опухоль находится в пределах одной части носовой полости или клеток решетчатой кости с или без разрушения кости.

T2 – опухоль распространяется на две части одного органа или на смежный отдел в пределах назотомоидального комплекса с или без инвазии кости.

T3 – опухоль распространяется на медиальную стенку или нижнюю стенку орбиты, верхнечелюстную пазуху, небо или решетчатую пластинку.

T4a – опухоль распространяется на любую из следующих структур: на передние отделы орбиты, кожу носа или щеки, крыловидные пластинки основной кости, лобную или основную пазухи, минимальное прорастание в переднюю черепную ямку.

T4b – опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме V2.

N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для носа и околоносовых пазух являются поднижнечелюстные, подбородочные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с экстранодальным распространением*.

* Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы

5.2.4. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT и pM соответствуют требованиям к определению категорий T и M.

Гистологическое исследование при селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование макропрепарата при радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфоузлов

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2a – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или метастаз более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2b – метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2c – метастазы в лимфоузлах с обеих сторон или с противоположной стороны, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN3a – метастаз в лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN3b – метастаз в одном лимфоузле более 3 см в наибольшем измерении, с экстранодальным распространением или в нескольких лимфоузлах на стороне поражения или в лимфоузлах с противоположной стороны или с обеих сторон, с экстранодальным распространением.

5.2.5. Группировка по стадиям (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0

Стадия III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Стадия IVA	T1, T2, T3, T4a	N2 N0,N1,N2	M0 M0
Стадия IVB	T4b Любая T	Любая N N3	M0 M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

5.2.6. Прогностические факторы (таблица 5.3)

Таблица 5.3

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	T – категория N – категория M – категория		
Дополнительные	Гистотип	Возраст. Пол. Общее состояние пациента	Доза облучения. Общее время лечения. Края резекции
Новые и перспективные			Оптимальная доза облучения высокой точности. Сочетанные цитотоксические или биологические виды лечения. Идеальная интеграция с передовыми хирургическими методами

5.3. Диагностические мероприятия:

сбор анамнеза;
 передняя и задняя риноскопии, орофарингоскопия, ларингоскопия (зеркальная или эндоскопическая), риноантроскопия (при наличии оборудования);
 пальпация мягких тканей щеки, верхней челюсти твердого неба;
 пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон;
 УЗИ шеи;
 рентгенография органов Грудной клетки;
 КТ околоносовых пазух (предпочтительно с контрастированием) и/или магнитно-резонансная томография;
 морфологическая верификация опухоли с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (при отсутствии видимой части опухоли путем диагностической гайморотомии и взятия биопсии, в том числе с использованием навигационной станции);
 цитологическая верификация опухоли (пункция верхнечелюстной пазухи с цитологическим исследованием пунктата или промывной жидкости) и тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных шейных лимфатических узлов;
 эзофагогастроскопия, бронхоскопия (при наличии жалоб);
 ЭКГ;
 Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).
 Лабораторные исследования:
 группа крови и резус-фактор;
 анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
 клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

5.4. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения пациентов злокачественными новообразованиями данной локализации является комбинированный, ведущим компонентом которого является хирургическое вмешательство, обычно выполняемое на первом этапе лечения резектабельных опухолей.

Противоопухолевые препараты используют при проведении одновременной химиолучевой терапии, а также при нерезектабельных опухолях или отдаленных метастазах. Обычно используют цисплатин и его комбинацию с фторурацилом.

Меланомы слизистой оболочки носа и околоносовых пазух отличаются избирательной радиочувствительностью, поэтому их лечение может включать послеоперационную лучевую терапию. Неходжскинские лимфомы, которые могут развиваться в околоносовых пазухах, лечатся в соответствии с разработанными для них протоколами.

5.4.1. Хирургический метод.

При удалении новообразований полости носа и околоносовых пазух часто приходится прибегать к расширенным комбинированным операциям, до выполнения краниоорбитальных или краниофациальных резекций, в том числе под контролем навигационной станции.

Для достижения радикальности удаления местно-распространенных опухолей целесообразно выполнение комбинированного экстра- и интракраниального хирургического доступа для моноблочного удаления опухоли (моно- или бифронтальная трепанация черепа и трансфациальный доступ по Денкеру, Веберу-Фергюсону). Важным этапом краниофациальных и кранио-орбитальных резекций является одномоментное пластическое замещение дефектов твердой мозговой оболочки, костей основания черепа и мягких тканей лица височным мышечно-фасциальным или мышечно-фасциально-надкостничным лоскутом. Предпочтительным материалом для устранения дефектов твердой мозговой оболочки является перикраниальный надкостничный лоскут.

По показаниям проводится имплантация салфеток лекарственного средства для локальной химиотерапии с иммобилизированным цисплатином в количестве 15–20 штук в ложе удаленной опухоли (первичный и рецидивный плоскоклеточный рак головы и шеи, распространяющийся на основание черепа; невозможность отступления от края злокачественной опухоли более 1 см в связи с распространением на жизненно важные сосудистые и нервные структуры черепа).

Важным аспектом в медицинской реабилитации пациентов является челюстно-лицевое протезирование и экзопротезирование. Установка резекционного протеза выполняется непосредственно во время операции или в течение 3–5 дней после выполнения хирургического вмешательства.

Шейную лимфодиссекцию при опухолях данных локализаций выполняют исключительно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.

5.4.2. Лучевая/химиолучевая терапия.

При лучевом или химиолучевом лечении на первичный опухолевый очаг и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 66–70 Гр, на неизменные регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр. Цисплатин вводится из расчета 100 мг/м², внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни. Первый сеанс облучения проводится после введения цисплатина.

При послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 60 Гр, на неизменные регионарные лимфатические узлы СОД 50 Гр. Рекомендуемая разовая очаговая доза 2 Гр.

При опухолях верхнечелюстной пазухи для исключения попадания языка и нижней челюсти в зону облучения лечение следует проводить с открытым ртом (фиксирующее приспособление).

5.5. Лечение опухолей верхнечелюстной пазухи в зависимости от стадии.

5.5.1. I–II стадии (T1, T2 N0M0).

Радикальное хирургическое удаление опухоли, затем:

при карциноме со степенью местного распространения, соответствующей pT1, послеоперационная лучевая терапия не проводится;

при недифференцированной карциноме со степенью местного распространения, соответствующей pT2, облучаются лимфатические узлы шеи на стороне удаленной опухоли в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр);

при установлении перинеуральной инвазии опухоли проводится послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) или одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр.

При наличии опухоли в крае отсечения выполняется повторное хирургическое вмешательство + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр);

при невозможности выполнить повторную операцию или наличии опухоли в крае отсечения после повторной операции проводится одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе опухоли в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При аденокистозной карциноме после полного удаления опухоли проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр).

5.5.2. III–IV стадия (T3N0M0, резектабельная T4N0M0).

Радикальное хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на ложе опухоли в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) и шейные регионарные лимфатические узлы на стороне удаленной опухоли в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) (при плоскоклеточной карциноме и недифференцированных опухолях).

При сомнении в возможности выполнить радикальное хирургическое вмешательство на первом этапе можно провести лучевую терапию в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) или одновременную химиотерапию с цисплатином и лучевую терапию с последующим удалением резидуальной опухоли.

При нерадикальном удалении опухоли – одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на ложе опухоли в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

5.5.3. III–IV стадия (резектабельная T1-4N1-3M0).

Хирургическое удаление опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция (одно- или двусторонняя) + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли и зону регионарных лимфатических узлов (при наличии опухоли в крае отсечения, перинеуральной инвазии или экстракапсулярном распространении метастазов) в послеоперационном периоде проводится химиолучевое лечение с цисплатином на ложе удаленной опухоли в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При сомнении в возможности выполнить радикальное хирургическое вмешательство на первом этапе можно провести лучевую терапию на первичный опухолевый очаг и регионарные метастазы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) или химиолучевую терапию (см. выше) с последующим удалением резидуальной опухоли + радикальная одно- или двусторонняя лимфодиссекция (по показаниям).

5.5.4. IV стадия (нерезектабельная или с отдаленными метастазами).

Паллиативное лучевое или химиолучевое лечение.

5.6. Лечение рецидивов заболевания.

Местные рецидивы лечатся хирургически и комбинированно. При нерезектабельных рецидивах и отдаленных метастазах проводится паллиативная химиотерапия или лучевая

терапия. Регионарные лимфогенные метастазы лечат хирургически (радикальная шейная лимфодиссекция).

5.7. Лечение опухолей решетчатого лабиринта проводится аналогично лечению опухолей верхнечелюстных пазух.

5.8. Лечение пациентов после нерадикального удаления опухолей околоносовых пазух (диагноз злокачественной опухоли установлен по данным послеоперационного гистологического исследования).

При наличии резидуальной опухоли или полипэктомии выполняется радикальное хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной лучевой терапией в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и лимфоузлов шеи с обеих сторон в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) (предпочтительный вариант). Возможно также проведение лучевой терапии или одновременной химиотерапии с цисплатином и лучевого лечения на первичный опухолевый очаг в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) и лимфоузлы шеи с обеих сторон в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

5.9. Наблюдение, сроки и объем обследования.

В течение первого года после завершения лечения – каждые 1–3 месяца;

в течение второго года – каждые 2–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

Объем обследования:

пальпаторное обследование шеи – при каждом посещении;

передняя и задняя риноскопия, орофарингоскопия, ларингоскопия (зеркальная или эндоскопическая) – при каждом посещении;

УЗИ шеи один раз в 3–6 мес.;

КТ околоносовых пазух и основания черепа (предпочтительно – с контрастированием) и/или МРТ один раз в 6 мес. в течение двух лет;

УЗИ или КТ печени (при наличии жалоб);

сканирование костей (при наличии жалоб);

рентгенография органов Грудной клетки – один раз в год;

контроль функции щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет (если проводилось облучение шеи).

ГЛАВА 6 РАК ГОРТАНИ (С32.0)

Основные статистические показатели С32 (таблица 6.1).

Таблица 6.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	596	628
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	6,3	6,6
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	21,4	21,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	33,5	28,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	31,7	31,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	13,4	18,2

Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	25,5	19,7
Умерло от злокачественных новообразований	295,0	260,0
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,1	2,7
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	49,2	40,9
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	3409	3542
Из них состоящих на учете 5 и более лет	53,6	50,8

Ведущим этиологическим фактором развития рака гортани является курение и его сочетание с употреблением алкоголя. Определенную роль играют хронические воспалительные процессы гортани. Общие этиологические факторы способствуют развитию у пациентов, страдающих раком гортани, синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей легких и пищевода.

Болеют преимущественно мужчины (94 %) в возрасте 40–60 лет (86 %). Несмотря на возможность визуальной диагностики рака гортани, большинство пациентов обращаются за помощью с опухолями, соответствующими Т3-4. Рак гортани развивается в 30–35 % в надсвязочном (вестибулярном) отделе, в 60–65 % в области голосовых связок (средний отдел) и примерно в 5 % в подсвязочном отделе. Более 50 % пациентов с раком надсвязочного отдела обращаются за помощью, уже имея клинически определяемые регионарные метастазы. Рак области голосовых связок метастазирует гораздо реже и позже.

6.2. Гистологическая классификация.

Злокачественные новообразования гортани обычно развиваются из поверхностного эпителия и в основном представлены плоскоклеточным раком (более 95 %) и его вариантами. Крайне редко в гортани могут развиваться саркомы, аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли и т.д.

Гистологическая классификация приведена согласно международной классификации онкологических заболеваний, 2013²; лимфомы и саркомы не включены (таблица 6.2):

Таблица 6.2

Гистологическая классификация

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Плоскоклеточный рак классический, неспецифический	8070/3
Плоскоклеточный рак, варианты	
Акантолитический	8075/3
Железисто-плоскоклеточный	8560/3
Базалоидный	8083/3
Папиллярный	8052/3
Веретенчатый	8074/3
Веррукозный	8051/3
Лимфоэпителиальный (неносоглоточный)	8082/
Нейроэндокринные карциномы	
Типичный карциноид (высоко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	8249/3
Атипичный карциноид (умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак (низко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Крупноклеточный нейроэндокринный рак (низко дифференцированная нейроэндокринная карцинома)	
Карциномы малых слюнных желез	
Аденокистозный рак	8200/3
Мукоэпидермоидный рак (высоко, умеренно и низко дифференцированный)	8430/3
Меланома слизистых оболочек	8746/3

² International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), Third Edition.

6.3. Клиническая TNM классификация.

Классификация применима только для рака. Необходимо морфологическое подтверждение диагноза.

6.3.1. Анатомические области и части.

Гортань делится на 3 отдела: надсвязочный (вестибулярный), область голосовых связок (средний) и подсвязочный.

6.3.1.1. Надсвязочная область (C32.1):

часть надгортанника выше подъязычной кости, включая верхушку, язычную (переднюю) и гортанную поверхности;

черпаловидно-надгортанная складка со стороны гортани;

черпаловидный хрящ;

часть надгортанника ниже подъязычной кости;

желудочковые связки (ложные голосовые связки).

6.3.1.2. Область голосовых связок (C32.0):

истинные голосовые связки;

передняя комиссура;

задняя комиссура.

6.3.1.3. Подсвязочная область (C32.2) – область, находящаяся ниже голосовых складок до нижнего края перстневидного хряща.

6.3.2. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

6.3.2.1. Надсвязочная область.

T1 – опухоль ограничена одной анатомической частью надсвязочной области, подвижность голосовых связок сохранена.

T2 – опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надсвязочной области или одну часть надсвязочной области и одну или несколько частей голосовых связок (например, корня языка, валлекулы, медиальной стенки Грушевидного синуса), подвижность голосовых связок сохранена.

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или с распространением на позадиперстневидную область или преднадгортанные ткани, околосвязочное пространство и/или внутренний слой щитовидного хряща.

T4a – опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

6.3.2.2. Область голосовых связок.

T1 – опухоль ограничена голосовой(ыми) связкой(ами) без нарушения подвижности (могут быть вовлечены передняя или задняя комиссуры).

T1a – опухоль ограничена одной голосовой связкой.

T1b – опухоль распространяется на обе голосовые связки.

T2 – опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области и/или нарушена подвижность голосовой связки.

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки и/или распространяется околосвязочное пространство и/или внутренний слой щитовидного хряща.

T4a – опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или на другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шило-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

6.3.2.3. Подсвязочная область.

T1 – опухоль ограничена подсвязочной областью.

T2 – опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью.

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки.

T4a – опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящи и/или на прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную, шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство медиастенальные структуры или охватывает сонную артерию.

6.3.3. N – регионарные лимфатические узлы.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N3a – одиночный метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением*

Примечание.

* Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

Регионарными лимфатическими узлами гортани являются предгортанные, паратрахеальные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи. Лимфатические узлы, расположенные по срединной линии, считаются лимфоузлами на стороне поражения.

6.3.4. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

6.4. pTNM патогистологическая классификация.

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям

Гистологическое исследование препарата селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование препарата радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи обычно включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, безэкстранодального распространения.

N3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

Наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва)

Наличие экстранодального распространения метастазов опухоли (распространение за пределы капсулы узла).

6.5. Группировка по стадиям (таблица 6.3)

Таблица 6.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A стадия	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IV B стадия	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	N 0
IV C стадия	Любая T	Любая N	M1

6.6. Прогностические факторы выживаемости при карциноме гортани и гортаноглотки (таблица 6.4)

Таблица 6.4

Прогностические факторы выживаемости при карциноме гортани и гортаноглотки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Категории TNM. Экстранодальное распространение	Сопутствующие заболевания. Возраст >70 лет. Общее состояние пациента	Возможность получения стандартного лечения (ресурсы). Качество лечения. Край резекции.
Дополнительные	Вовлеченные области/части. Лимфоузлы нижней части шеи. Объем опухоли. Нарушение голосовой связки. Трахеостомия.	Пол. Функция гортани.	Питание. Социальные/относящиеся к среде обитания (например, место пребывания) Общее время лечения
Новые и перспективные	Опухолевые маркеры: TP53, VEGF, амплификация cyclinD1, EGFR, Vcl-2. Опухолевой статус ВПЧ. Гены химиорезистентности.	Исходное качество жизни.	Оптическая визуализация. Новые сенсоризаторы в фотодинамической терапии.

Источник: Руководство Международного противоракового союза по клинической онкологии, 9-е издание, 2015 г.

6.7. Диагностические мероприятия:

пальпация гортани, лимфатических узлов шеи с двух сторон;

УЗИ шеи;

орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая, фиброларингоскопия);

в случае затруднения при осмотре (отек, смещение надгортанника и др.) необходима местная анестезия;

биопсия опухоли;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;

рентгенография органов Грудной клетки или КТ(при наличии регионарных метастазов);

КТс контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ (предпочтительно с контрастированием);

эзофагогастроскопия;

бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

6.7.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

6.8. Общие принципы лечения.

При опухолях среднего и надсвязочного отделов гортани, соответствующих T1-2, эффективность лучевого метода и резекций гортани примерно одинакова (85–95 % излеченности), но функциональные результаты лучше у пациентов, получивших лучевое лечение.

При распространенном раке гортани T3–4 лучевая терапия в качестве самостоятельного метода радикального лечения не применяется. Как правило, лучевая терапия используется в виде послеоперационного воздействия или в рамках одновременного химиотерапевтического и лучевого лечения, которое позволяет значительно повысить излеченность пациентов с распространенными формами рака гортани и увеличить число пациентов, которым проводится органосохраняющее лечение. Лечение каждого из трех отделов гортани имеет свою специфику. При распространенных опухолях с целью повышения эффективности их лечения возможно использование локальной СВЧ-гипертермии на фоне проведения лучевой или химиолучевой терапии.

Восстановление голосовой функции необходимо у большинства пациентов даже после удаления гортани (трахеопищеводное шунтирование с одномоментной или отсроченной установкой голосовых протезов или обучение псевдоголосу с использованием логопедических методов).

6.8.1. Лучевая и химиолучевая терапия.

Лучевое лечение опухолей гортани проводится, как правило, с обязательным включением всей гортани и зон регионарного метастазирования. У пациентов с опухолями голосовой складки T1 при отсутствии регионарных метастазов облучение осуществляется только на область гортани. При лечении по радикальной программе РОД составляет 2Гр, СОД – 70 Гр.

Ослабленным пациентам, в том числе с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, облучение может проводиться по расщепленному курсу с перерывом 7–10 дней для стихания лучевых реакций III–IV степени в случае их возникновения.

Наличие у пациента трахеостомы не препятствует проведению лучевого лечения. При распространенных новообразованиях трахеостома включается в поле облучения. При распространении больших опухолей гортани на переднюю комиссуру, боковую стенку

глотки, преднадгортанниковое пространство с целью повышения эффективности лучевого лечения допустимо использовать локальную СВЧ-гипертермию.

При проведении химиолучевого лечения введение цисплатина в 1-й день осуществляется перед проведением сеанса облучения из расчета 100 мг/м², внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, затем – в 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии.

6.8.2. Лечение метастазов рака гортани в лимфатических узлах шеи.

Наличие регионарных метастазов не препятствует консервативному лечению, т.к. метастазы этой локализации (N1-2) часто хорошо поддаются лучевому и химиолучевому лечению. Поэтому лимфатические узлы шеи с обеих сторон следует включать в зону облучения гортани.

При недостаточной регрессии метастазов после проводимого лечения и их резектабельности выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

При опухолях в пределах гортани выполняется гортанный вариант этой операции (без включения тканей поднижнечелюстной области). При распространении рака гортани на рото- или гортаноглотку в блок удаляемых тканей включается также клетчатка подбородочной и поднижнечелюстной области с подчелюстной слюнной железой на стороне поражения.

В случае спаянности регионарного метастаза на шее с сонными артериями необходимо дополнительное обследование (КТ шеи и ангиография), т.к. возможна расширенная шейная лимфодиссекция с резекцией пораженного сегмента артерии с одномоментным выполнением реконструктивных операций.

6.9. Рак среднего отдела гортани.

Большинство пациентов (85–95 %) раком среднего отдела гортани I–II стадии могут быть излечены дистанционной лучевой терапией, частичной ларингэктомией или эндоскопической резекцией. При распространении небольшой опухоли на переднюю комиссуру определенные преимущества имеет хирургический метод. Облучение клинически неизменных регионарных лимфатических узлов при T1-стадии рака среднего отдела гортани не целесообразно.

Лечение распространенных опухолей комбинированное, при этом преимущество отдается методам органосохраняющего лечения.

Рецидивы опухолей среднего отдела лечатся хирургическим, лучевым и комбинированным методом (с учетом ранее применяемых методов лечения).

6.9.1. Лечение рака среднего отдела в зависимости от стадии заболевания.

6.9.1.1. I–II стадии (T1–2 N0 M0).

6.9.1.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) ± СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

6.9.1.1.2. Стандартная или расширенная резекция голосовой складки ± шейная лимфодиссекция. При pN + на зоны регионарного метастазирования проводится лучевая терапия в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

6.9.1.2. III–IV стадии (T3 любая N M0) резектабельные.

6.9.1.2.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах по следующим схемам:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Первый сеанс облучения проводится после введения цисплатина. При множественных или больших метастазах (N2) СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая

дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр).

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + шейная лимфодиссекция (по показаниям);

при полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначально определяемыми регионарными метастазами как N2-3.

6.9.1.2.2. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге + шейная лимфодиссекция ± одновременная химиотерапия и лучевая терапия или лучевая терапия:

При N0 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения ± одно или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция;

При N1 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + радикальная шейная лимфодиссекция (N1) и контрлатеральная селективная шейная лимфодиссекция;

При N2-3 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно- или двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция (в случае односторонних метастазов выполняется контрлатеральная селективная шейная лимфодиссекция).

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия проводится при наличии прогностически неблагоприятных факторов (рост опухоли в крае отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии) в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). При экстракапсулярном распространении метастазов проводится облучение в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр).

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

6.9.1.3. IV стадия (T4 любая N M0).

6.9.1.3.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах по одной из ниже перечисленных схем:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Первый сеанс облучения проводится после введения цисплатина. При множественных или больших метастазах (N2-3) СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр);

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли (ларингэктомия) + шейная лимфодиссекция (по показаниям);

при полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначально определяемыми регионарными метастазами как N2-3.

6.9.1.3.2. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге + шейная лимфодиссекция + одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

при N0 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция;

при N1 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + радикальная шейная лимфодиссекция (N1) и контрлатеральная селективная шейная лимфодиссекция;

при N2-3 выполняется ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно- или двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.

6.9.1.3.3. Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия проводится в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). При экстранодальном распространении метастазов облучение осуществляется в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр).

6.10. Рак надсвязочного отдела.

При лечении рака надсвязочного отдела гортани I–II стадии, как правило, используется лучевой или хирургический метод (частичные резекции гортани). При наличии у пациента дыхательной недостаточности или сопутствующих заболеваний легких предпочтение отдается лучевому методу.

Лечение распространенных опухолей – комбинированное с использованием хирургического метода, одновременного химиотерапевтического и лучевого лечения.

Рецидивы опухолей надсвязочного отдела лечатся хирургическим, лучевым и комбинированным методом (с учетом ранее применяемых методов лечения).

Учитывая то, что рак надсвязочного отдела имеет склонность к регионарному метастазированию уже в ранних стадиях должно проводиться селективное удаление или облучение регионарных лимфатических узлов.

6.10.1. Лечение рака надсвязочного отдела в зависимости от стадии заболевания.

6.10.1.1. I–II стадии (T1-2 N0 M0).

6.10.1.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и на зоны регионарного метастазирования в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

6.10.1.1.2. Частичная резекция гортани ± селективная шейная лимфодиссекция.

При наличии опухоли в крае отсечения и/или множественных метастазах (выявленных при морфологическом исследовании профилактически удаленных лимфоузлов – pN+) проводится одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

При единичном метастазе (pN+), выявленном при морфологическом исследовании удаленных лимфоузлов, проводится послеоперационная лучевая терапия на область первичного очага поражения в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) и на зоны регионарного метастазирования в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

6.10.1.2. III–IV стадии (T3-4 N0 M0) без распространения на кожу, разрушения хряща, инвазии в корень языка.

6.10.1.2.1. Ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция + лучевая терапия или одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия проводится при наличии опухоли в краях отсечения, перинеуральной/лимфатической/сосудистой инвазии и/или наличии множественных метастазов, выявленных при морфологическом исследовании профилактически

удаленных лимфоузлов (pN+) в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

6.10.1.2.2. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах по одной из ниже перечисленных схем:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

Хирургическое вмешательство выполняется при наличии резидуальной опухоли.

6.10.1.3. IV стадия (T4 N0 M0 резектабельная) с распространением на кожу, разрушением хряща, инвазии в корень языка.

Ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция + лучевая терапия или одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия проводится при наличии прогностически неблагоприятных факторов и/или множественных метастазов, выявленных при морфологическом исследовании удаленных лимфоузлов (pN+), в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

6.10.1.4. III–IV стадии (T1-2 N1-3 M0 резектабельная).

6.10.1.4.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и на зоны регионарного метастазирования в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Может использоваться режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначально определяемыми регионарными метастазами как N2-3;

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция (по показаниям).

6.10.1.4.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр

(РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

Цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4-ой и 5-ой неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначально определяемыми регионарными метастазами как N2-3;

при неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция (по показаниям).

6.10.1.4.3. Частичная резекция гортани + одно- или двусторонняя шейная лимфодиссекция (по показаниям) ± лучевая терапия или одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) проводится при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза, множественных метастазах, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии.

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

При радикально выполненной операции на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах с обеих сторон (при одиночном метастазе без экстракапсулярного распространения, отсутствии периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии) послеоперационное лечение не является обязательным.

6.10.1.5. III–IV стадии (T3-4 N1-3 M0 резектабельная) без разрушения хряща, без инвазии в корень языка.

6.10.1.5.1. Ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно- или двусторонняя шейная лимфодиссекция (по показаниям) + лучевая терапия или одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия проводится в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза, множественных метастазах, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии.

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на область регионарных лимфатических узлов.

6.10.1.5.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

1 схема: цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

2 схема: цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни на фоне проведения лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр , затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначально определяемыми регионарными метастазами как N2-3;

при неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция (по показаниям).

6.10.1.6. IV стадия (T4 N1-3 M0 резектабельная) с распространением на кожу, разрушением хряща, инвазией в корень языка.

Ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы, корня языка на стороне поражения + одно- или двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция + одновременная химиотерапия с цисплатиноми лучевая терапия в СОД $60\text{--}70 \text{ Гр}$ (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД $60\text{--}70 \text{ Гр}$ (РОД 2 Гр).

6.11. Рак подвязочного отдела.

Рак подвязочного отдела гортани характеризуется низкой чувствительностью к лучевому и лекарственному лечению. Поэтому при этих опухолях и, особенно их распространении на соседние анатомические части, лечение целесообразно начинать с радикального хирургического вмешательства. Удаление гортани производится с долей щитовидной железы на стороне локализации опухоли. В послеоперационном периоде проводится лучевое или одновременное химиотерапевтическое и лучевое лечение (выбор метода определяется наличием факторов риска и радикальностью хирургического вмешательства). При проведении послеоперационного лечения обязательно облучение области регионарных лимфатических узлов, включая паратрахеальные.

6.12. Лечение рецидива заболевания.

Лечение местных и регионарных рецидивов преимущественно хирургическое: от обычных и расширенных (в том числе эндоскопических) резекций до расширенных ларингэктомий (при необходимости с пластикой). У пациентов, которым не проводилась лучевая терапия, лечение рецидивов может быть комбинированным. При развитии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция. При обнаружении единичных метастазов в легких и печени при излеченности первичной опухоли возможно рассмотрение вопроса об их удалении.

При нерезектабельных опухолях и отдаленных метастазах проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам. С этой целью может использоваться монокимиотерапия и комбинированная химиотерапия.

6.12.1. Схемы химиотерапии.

6.12.1.1. Цисплатин $75\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, флюороурацил $750\text{--}1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни, интервалы между курсами 3–4 недели.

6.12.1.2. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем

карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день, интервалы между курсами 4 недели.

6.12.1.3. Метотрексат $30\text{--}40 \text{ мг}$ внутрь 1 раз в неделю.

6.12.1.4. Возможно использование цетуксимаба при лучевой терапии при наличии противопоказаний к введению платины и в виде моно- или в сочетании с полихимиотерапией в случаях, когда хирургический и лучевой методы лечения не показаны. Назначение цетуксимаба осуществляется мультидисциплинарным консилиумом специалистов онкологического учреждения.

6.13. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – каждые 1–3 месяца;

в течение второго года – каждые 2–4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

6.13.1. Методы обследования:

пальпация шеи,

ларингоскопия,

передняя и задняя риноскопия,

УЗИ шеи каждые 3–6 месяцев,

эзофагогастроскопия 1 раз в год;

бронхоскопия (при наличии жалоб),

рентгенография органов Грудной клетки 1 раз в год,

уровень ТТГ каждые 6–12 месяцев (после облучения шеи).

ГЛАВА 7 РАК ПИЩЕВОДА (C15)

7.1. Основные статистические показатели C15.

Таблица 7.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	473	580
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	5,0	6,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	2,8	3,4
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	35,5	21,0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	37,9	44,5
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,8	31,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	62,2	60,5
Умерло от злокачественных новообразований	371	462
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,9	4,9
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	78,0	80,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	650	735
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	32,3	21,2

7.2. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2010).

Основной морфологической формой рака пищевода является плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) (95 %), в 5 % случаев наблюдается аденокарцинома, в редких случаях – аденокистозный рак, мукоэпидермоидный рак, карциносаркома, мелкоклеточный рак и меланома.

Выделяются экзофитная, язвенно-инфильтративная и инфильтративная формы роста рака пищевода. Среди последних прогностически неблагоприятное значение имеют язвенно-инфильтративная и инфильтративно-стенозирующая.

Пути метастазирования рака пищевода являются лимфогенный, гематогенный, имплантационный.

Чаще всего отдаленные метастазы выявляются в печени, легких, костях, головном мозгу и надпочечниках.

Таблица 7.2

Международная гистологическая классификация рака пищевода (ВОЗ, 2010)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Плоскоклеточный рак	8070/3
Бородавчатый (плоскоклеточный) рак	8051/3
Базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3
Веретенчатый (плоскоклеточный) рак	8074/3
Аденокарцинома	8140/3
Аденоплоскоклеточный рак	8560/3
Мукоэпидермоидный рак	8430/3
Аденокистозный рак	8200/3
Карциносаркома	8490/3
Мелкоклеточный рак	8041/3
Меланома	8720/3
Другие формы рака	

7.3. TNM классификация рака пищевода.

7.3.1. Анатомические области

7.3.1.1. Шейный отдел пищевода (C15.0), распространяется от нижней Границы перстневидного хряща до входа в Грудную полость (вырезка Грудины), около 20 см от верхних резцов;

7.3.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (C15.1):

7.3.1.2.1. Верхняя Грудная часть (C15.3), распространяется от входа в Грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 25 см от верхних резцов;

7.3.1.2.2. Средняя Грудная часть (C15.4), проксимальная половина пищевода – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя Граница около 30 см от передних резцов;

7.3.1.2.3. Нижняя Грудная часть (C15.5), дистальная половина пищевода около 10 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода (C15.2)) – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя Граница около 40 см от передних резцов.

7.3.1.2.4. Поражение пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C15.8).

7.3.1.2.5. Поражение пищевода неуточненное (C15.9).

7.3.2. Примечание: Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода по классификации Siewert подразделяется на 3 типа:

7.3.2.1. I тип – аденокарцинома дистального отдела пищевода (часто ассоциируется с пищеводом Барретта), центр которой расположен в пределах от 1 до 5 см выше Z-линии;

7.3.2.2. II тип – истинная аденокарцинома зоны пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардии), центр опухоли расположен в пределах 1 см выше и 2 см ниже Z-линии;

7.3.2.3. III тип – рак с локализацией основного массива опухоли в субкардиальном отделе желудка (от 2 до 5 см ниже Z-линии) и возможным вовлечением дистальных отделов пищевода.

7.3.2.4. Опухоли пищеводно-желудочного перехода I и II типа по Siewert подлежат алгоритму лечения рака пищевода. Опухоли III типа подлежат алгоритму лечения рака желудка.

7.3.3. Регионарные лимфатические узлы

7.3.3.1. Регионарными лимфатическими узлами являются:

7.3.3.1.1. Шейный отдел пищевода:

Скаленные

Внутренние яремные

Верхние и нижние шейные

Шейные околопищеводные

Надключичные

7.3.3.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (верхний, средний и нижний):

Верхние околопищеводные (выше v. azygos)

Бифуркационные

Нижние околопищеводные (ниже v. azygos)

Медиастинальные

Перигастральные, включая чревные

7.3.3.2. Для Грудного отдела пищевода пораженные шейные лимфатические узлы расцениваются как отдаленные метастазы. Для шейного отдела пищевода метастазы в медиастинальных лимфоузлах и лимфоузлах брюшной полости расцениваются как отдаленные.

7.3.3.3. Поражение чревных лимфоузлов для Грудного отдела пищевода не трактуется как отдаленные метастазы и не является противопоказанием к проведению химиолучевой терапии и решению вопроса об оперативном лечении.

7.4. Классификация TNM (ICD-O-3 C15, 8-ое издание, 2016 г.)

7.4.1 T – первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (рак in situ) / дисплазия высокой степени (ВСД).

T1 – опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода.

T1a – опухоль инфильтрирует собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки пищевода.

T1b – опухоль инфильтрирует подслизистый слой стенки пищевода.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода.

T3 – опухоль инфильтрирует слои стенки пищевода, включая адвентицию.

T4 – опухоль инфильтрирует прилежащие структуры и органы.

T4a – резектабельная опухоль с распространением на такие соседние структуры средостения, как плевра, перикард и диафрагма.

T4b – нерезектабельная опухоль с инвазией в аорту, позвоночник, трахею.

7.4.2 N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение от 1 до 2 регионарных лимфатических узлов.

N2 – имеется поражение от 3 до 6 регионарных лимфатических узлов.

N3 – имеется поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов.

7.4.3 M – отдаленные метастазы

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

7.4.4 G – степень дифференцировки опухоли

GX – степень дифференцировки опухоли не может быть определена.

- G1 – высокодифференцированная опухоль.
 G2 – умеренно дифференцированная опухоль.
 G3 – низкодифференцированная опухоль.
 G4 – недифференцированная опухоль.

7.5. Патогистологическая классификация pTNM.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

7.6. Группировка по стадиям (таблицы 7.3, 7.4).

Таблица 7.3

Группировка по стадиям для плоскоклеточного рака

Стадия	T	N	M	G	Локализация
0	Is/(BCД)	0	0	1, X	Любая
IA	1	0	0	1, X	Любая
IB	1	0	0	2–3	Любая
IB	2–3	0	0	1, X	Нижнегрудной отдел
IIA	2–3	0	0	1, X	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIA	2–3	0	0	2–3	Нижнегрудной отдел
IIB	2–3	0	0	2–3	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIB	1–2	1	0	Любая	Любая
IIIA	1–2	2	0	Любая	Любая
IIIA	3	1	0	Любая	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая	Любая
IIIB	3	2	0	Любая	Любая
IIIC	4a	1–2	0	Любая	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая	Любая

Таблица 7.4

Группировка по стадиям для аденокарциномы

Стадия	T	N	M	G
0	Is / (BCД)	0	0	1, X
IA	1	0	0	1–2, X
IB	1	0	0	3
IB	2	0	0	1–2, X
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Любая
IIB	1–2	1	0	Любая
IIIA	1–2	2	0	Любая
IIIA	3	1	0	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая
IIIB	3	2	0	Любая
IIIC	4a	1–2	0	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая

7.7. Факторы прогноза:

- 1) pN1-3 OR=1,7 (95 %ДИ 1,3-2,3) P_{Cox}<0,001
- 2) L>6 см OR=1,5 (95 %ДИ 1,1-2,1) P_{Cox}=0,006
- 3) pT4 OR=1,4 (95 %ДИ 1,1-1,8) P_{Cox}=0,021

7.8. Диагностические мероприятия.

- 7.8.1. Стандартное обследование пациента, страдающего раком пищевода включает:
- физикальное обследование;
 - лабораторные исследования: Группа крови, резус-фактор, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, глюкоза, ионы К, Na, Са, Cl, АсАТ, АлАТ), коагулограмма;
 - рентгенологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и органов Грудной клетки;
 - фиброэзофагогастроскопия с биопсией опухоли (с целью повышения информативности метода могут применяться хромоэндоскопия, эндоскопия в узкоспектральном пучке света, аутофлюоресценция);
 - фибробронхоскопия при локализации опухоли в шейном, верхнегрудном и среднегрудном отделах пищевода с биопсией в случае опухолевого поражения трахеобронхиального дерева;
 - цитологическое и гистологическое исследование материала, взятого при эзофаго- и бронхоскопии;
 - транспиеводная эндоскопическая ультрасонография с определением степени инвазии опухоли (Т) и состояния регионарных медиастинальных лимфатических узлов (N) с возможной их биопсией;
 - компьютерная томография шеи, органов Грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости, при подозрении на инвазию в крупные сосуды средостения выполнение КТ с контрастированием сосудов;
 - УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
 - исследование функции внешнего дыхания, ЭКГ.

7.8.2. По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса выполняются МРТ, торакоскопия, медиастиноскопия, лапароскопия, биопсия надключичных лимфоузлов, колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости и головного мозга, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение диагностической торакотомии и/или лапаротомии. Выполнение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) в случае, если у пациента нет отдаленных метастазов (M1) по данным КТ.

7.9. Основные принципы лечения.

Радикальная операция в объеме трансторакальной субтотальной резекции пищевода (операция типа Льюиса [Lewis]) или трансторакальной экстирпации пищевода (операция типа Маккеона [McKeon]) с двухзональной (2F) или трехзональной (3F) регионарной лимфодиссекцией является общепризнанным стандартом в лечении пациентов с резектабельным раком пищевода.

Паллиативные операции играют также важную роль в системе оказания помощи этой категории пациентов, обеспечивают устранение дисфагии как наиболее существенного проявления заболевания.

В выборе локального метода лечения первостепенное значение имеет локализация опухоли.

Проведение пред- и послеоперационной лучевой терапии не улучшает результаты радикального хирургического лечения.

Послеоперационная лучевая терапия в СОД 50Гр при сочетании с полихимиотерапией применяется только в случае нерадикального удаления опухоли (R1-R2). Химиолучевое лечение имеет самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению и отказе пациента от оперативного вмешательства (см. раздел химиолучевое лечение).

Лучевое (химиолучевое) либо лекарственное противоопухолевое лечение у пациентов с наличием отдаленных метастазов (M1) проводится при общем состоянии

пациента по шкале Карновского $>60\%$ (шкала ECOG= ≤ 2). При общем состоянии, не соответствующем этим критериям, проведение специального противоопухолевого лечения не показано.

При локализации опухоли в шейном отделе пищевода предпочтительна химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения.

Паллиативные операции (наложение гастростомы или еюностомы) выполняются по жизненным показаниям в случае нерезектабельности опухолевого процесса, при наличии отдаленных метастазов, неэффективности химиолучевого лечения, кахексии и развитии пищеводных фистул.

С целью устранения дисфагии и злокачественных фистул пищевода может быть применено стентирование.

В качестве паллиативного метода лечения для реканализации просвета пищевода может быть использована фотодинамическая терапия, аргоно-плазменная и лазерная деструкция.

7.9.1. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение предполагает резекцию или экстирпацию пищевода с отступлением от краев опухоли более 5 см и обязательным выполнением двухзональной регионарной лимфодиссекции (должно быть удалено не менее 15 лимфатических узлов).

Объем оперативного вмешательства определяется локализацией и распространенностью опухолевого поражения и включает:

субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминалоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом;

экстирпацию пищевода торакоабдоминоцервикальным доступом с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой с анастомозом на шее.

При поражении внутригрудного отдела пищевода показано выполнение двухзональной регионарной лимфодиссекции: удаление билатеральных регионарных медиастинальных (2F) и абдоминальных лимфоузлов (2D). В случае шейного доступа для формирования пищеводного анастомоза возможно выполнение трехзональной регионарной лимфодиссекции с двусторонним удалением шейно-надключичных лимфоузлов (3F).

При комбинированной экстирпации пищевода с резекцией трахеи, главных бронхов, аорты и других жизненно важных структур возможна отсроченная пластика пищевода после формирования эзофаго- и гастростомы (или еюностомы).

7.9.1.1. Противопоказания для хирургического лечения:

сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность II степени и выше;
активная форма туберкулеза легких и других органов;
нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающиеся органической неврологической симптоматикой;

острые тромбозы любой локализации;

почечная и печеночная недостаточность;

сурдомутизм и шизофрения;

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

асцит и плеврит;

дефицит массы тела более 30 %;

документированный отказ пациента от предлагаемых вариантов лечения.

7.9.2. Курсы полихимиотерапии.

7.9.2.1. Использование цисплатина и флуороурацила в лечении рака пищевода считается наиболее эффективной схемой полихимиотерапии:

цисплатин $75\text{--}100\text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1-й день;

флуороурацил 1000 мг/м^2 (750 мг/м^2) внутривенно в 1-, 2-, 3-, 4-й дни.

Проводится 4 курса с интервалом 28 дней.

7.9.2.2. Возможно применение этой схемы в альтернирующем режиме в сочетании с другой комбинацией препаратов:

7.9.2.2.1. Комбинация А.

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенно в 1-й день;
флуороурацил 750 мг/м²–1000 мг/м² внутривенно в 1-,2-,3-,4-й дни.

7.9.2.2.2. Комбинация В.

винорельбин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 5-й дни;
цисплатин 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Проводится 4 чередующихся (А-В-А-В) курса с интервалом 28 дней.

7.9.3.1. Неoadъювантная полихимиотерапия для пациентов с резектабельной аденокарциномой пищевода (T1-3N+).

Проводится 3 курса полихимиотерапии до операции и 3 курса после операции. Возможно использование следующих схем:

1. Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;
Флуороурацил 750 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни (120-часовая инфузия).
Интервал между курсами 3 недели.

2. Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;
Капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и 850–1000 мг/м² вечером) в 1–14-й дни.

Интервал между курсами 3 недели.

3. СареОх: Оксалиплатин 130 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и 850–1000 мг/м² вечером) в 1–14-й дни.

Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

7.9.3.2. Адъювантная полихимиотерапия.

Пациентам, страдающим раком пищевода после хирургического лечения (R0) при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (pN1–3) при общем состоянии по шкале Карновского >60 % (шкала ECOG ≤2) рекомендовано проведение 4 курсов полихимиотерапии с трехнедельными интервалами по схеме «цисплатин+флуороурацил» и «цисплатин+винорельбин» в альтернирующем режиме.

7.9.3.3. Паллиативная полихимиотерапия для пациентов с IV стадией рака пищевода. Проведение химиотерапии до 6 курсов рекомендуется пациентам в удовлетворительном состоянии по шкале Карновского >60 % (шкала ECOG ≤2) и отсутствием выраженной (III–IV ст.) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В противном случае на первом этапе проводится стентирование или реканализация.

Возможно использование следующих схем:

1. Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;
Флуороурацил 750 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни (120-часовая инфузия);
Интервал между курсами 3 недели.

2. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день;
Карбоплатин АUC 5 внутривенно в 1-й день;
Интервал между курсами 3 недели.

3. Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;
Капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850-1000 мг/м² утром и 850–1000 мг/м² вечером) в 1–14-й дни.

Интервал между курсами 3 недели.

4. СареОх: Оксалиплатин 130 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и 850–1000 мг/м² вечером) в 1–14-й дни.

Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

7.9.3.4. В лечении генерализованной формы аденокарциномы пищевода при гиперэкспрессии Her2/neu возможно применение трастузумаба.

7.9.4. Химиолучевая и лучевая терапия.

Химиолучевое лечение включает проведение дистанционной лучевой терапии непрерывным курсом при фракционировании РОД-1,8 Гр (СОД-50,4 Гр), либо РОД-2 Гр (СОД-50 Гр) совместно с химиотерапией (см. раздел Химиотерапия). Химиотерапия начинается за день до начала лучевой терапии либо в один день с лучевой терапией.

В последнем случае в 1-й день лучевая терапия проводится после проведения постгидратации цисплатина. На время проведения сеанса лучевой терапии введение флуороурацила прерывается. Рекомендуется проведение четырех курсов.

При химиолучевом лечении возможно использовать также следующие схемы химиотерапии:

1) Цисплатин 30 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Капецитабин внутрь 1600 мг/м²/сутки (800 мг/м² утром и 800 мг/м² вечером) в 1–5-й дни каждой недели.

Лечение в течение 5 недель лучевой терапии.

2) Паклитаксел 50 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дни,

Карбоплатин АUC 2 внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дни.

При невозможности проведения полихимиотерапии следует рассмотреть возможность использования сенсibiliзирующих доз цисплатина 30 мг 1 раз в неделю при обычном фракционировании дозы.

После завершения химиолучевого лечения рассматривается возможность проведения курсов полихимиотерапии.

7.9.5. Противопоказания ко всем видам лучевого лечения:

Наличие фистулы.

Распад опухоли с кровотечением.

Прорастание всех слоев стенки трахеи, главных бронхов и аорты.

Активная форма туберкулеза легких.

Анемия (Hb < 80 г/л), лейкопения (Л < 2,0 × 10⁹/л), тромбоцитопения (Тр < 75 × 10⁹/л).

Перенесенный инфаркт миокарда и инсульт (по решению консилиума)

Психические расстройства в период обострения

Некупируемое состояние пациента по шкале Карновского 40 % и менее (шкала ECOG > 2).

7.9.6. Противопоказания к брахитерапии:

протяженность опухоли по пищеводу более 10 см;

наличие отдаленных метастазов;

прорастание опухолью всех слоев трахеи и главные бронхи.

7.9.7. Дистанционная лучевая терапия в качестве компонента радикального противоопухолевого лечения проводится в режиме конформного облучения с использованием объемного (3D) планирования.

7.9.7.1. Основными принципами проведения такого метода лучевого лечения являются:

7.9.7.1.1. В объем определяемого опухолевого поражения (GTV) включается первичный опухолевый очаг и пораженные регионарные лимфоузлы (N+).

7.9.7.1.2. В клинический объем облучения (CTV) включается GTV и зоны возможного регионарного метастазирования, определяемые в зависимости от локализации первичной опухоли.

7.9.7.1.3. В планируемый объем облучения (PTV) к GTV добавляется по 5 см по длине пищевода от первичной опухоли в краниальном и каудальном направлениях, а также по 1,5–2 см в радиальных. В случае поражения регионарных лимфатических узлов к каждому из них добавляется зона (PTV) в 1,5 см во всех направлениях.

В зависимости от локализации опухоли рекомендуется включение в объем облучения следующих не пораженных зон лимфоузлов:

Рак шейного отдела пищевода – надключичные и шейные (особенно при N+) лимфоузлы.

Рак верхней (проксимальной) трети пищевода – параэзофагальные и надключичные лимфоузлы.

Рак средней трети пищевода – параэзофагальные лимфоузлы.

Рак нижней (дистальной) трети пищевода – параэзофагальные лимфоузлы, лимфоузлы области малой кривизны желудка, селезеночные и лимфоузлы области чревного ствола.

7.9.7.2. Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:

Печень: доза облучения 20 Гр не должна превышать 30 % объема органа, а 30 Гр – 20 % объема органа. Средняя доза облучения всего органа должна быть <25 Гр.

Почки: доза облучения 18 Гр не должна превышать 33 % объема органа.

Спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть ≤45Гр.

Сердце: доза облучения 30 Гр не должна превышать 30 % объема органа, средняя доза облучения органа должна быть <30 Гр.

Легкое: доза облучения 40 Гр не должна превышать 10 % объема органа, 30 Гр – 15 %, 20 Гр – 20 %, 10 Гр – 40 % и 6 Гр – 50 % объема органа.

Желудок: средняя доза облучения органа за пределами РТВ должна быть <30 Гр, а доза облучения в точке максимума <54 Гр.

7.9.7.3. При проведении курса лучевой терапии как единственного метода лечения используется РОД 1,8–2 Гр с подведением СОД 50–50,4 Гр, при положительном эффекте такого лечения оно может быть продолжено до СОД 64–68,4 Гр.

7.9.7.4. При проведении паллиативного лечения используется курс лучевой терапии с использованием РОД 4 Гр до СОД 20–28 Гр. После 2–3-х недельного перерыва при положительном эффекте такого лечения и общем статусе пациента по шкале Карновского >60 % следует определить возможность проведения 2-го этапа лучевой терапии в РОД 2 Гр СОД 30–40 Гр.

7.9.7.5. При отсутствии противопоказаний к проведению брахитерапии может проводиться курс сочетанной лучевой терапии:

I этап – дистанционная лучевая терапия в СОД дозе 50 Гр по 2 Гр 5 раз в неделю непрерывным курсом в течение 5 недель.

II этап – брахитерапия через 2–3 недели после дистанционной лучевой терапии в 3 сеанса по 5 Гр с интервалом 7 дней. Точка расчета на 1 см от центра радиоактивного источника.

7.9.7.6. Брахитерапия (1 фракция 12 Гр) может быть предложена как альтернативный вариант коррекции дисфагии, сопровождающийся меньшим количеством осложнений в сравнении со стентированием.

7.9.7.7. При местнораспространенном раке пищевода (Т4а-Т4b), подтвержденном по данным МСКТ и/или МРТ, бронхоскопии, во время пробной торакотомии или диагностической торакокопии, показано проведение неoadьювантного химиолучевого лечения. Проводится два курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин+флуороурацил» в начале и конце лучевой терапии СОД 40 Гр в режиме обычного фракционирования (РОД 1,8–2 Гр). Через 3 недели оценивается эффект проведенного лечения. При резорбции опухоли более 50 %, отсутствии признаков прогрессирования заболевания возможно выполнение резекции пищевода. В противном случае продолжается химиолучевое лечение, которое при необходимости может быть дополнено паллиативным оперативным вмешательством.

7.10. Наблюдение и объем обследования.

После лечения контроль за пациентами выполняется каждые три месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение последующих 2 лет и далее 1 раз в год.

При каждом контроле обязательно осуществляются клинический осмотр, общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброэзофагогастроскопия с биопсией слизистой пищевода из подозрительных участков и области пищеводного анастомоза.

Рентгенологическое исследование органов Грудной клетки и рентгеноконтрастное исследование пищевода проводятся 1 раз в 6 месяцев первые 3 года, в последующем – 1 раз в 12 месяцев.

При соответствующих показаниях производится госпитализация пациента и выполняются дополнительные исследования: эндоскопия, компьютерная томография, биопсия периферических лимфоузлов, радиоизотопное исследование, ПЭТ/КТ.

7.11. Лечение рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса (таблица 7.5).

Таблица 7.5

Лечение рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса

TNM	Стандарт
Шейный отдел пищевода	
T0-4bN0-3M0	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия
T0-3N0M0	При локализации опухоли ниже 5 см от устья пищевода возможно выполнение экстирпации пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой цервикалоабдоминотрансхиатальным доступом с анастомозом на шее
Верхнегрудной отдел пищевода	
T0-3N0-3M0	Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой торакоабдоминоцервикальным доступом с анастомозом на шее, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции. Неoadьювантная полихимиотерапия для аденокарциномы пищевода (N+). Адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода	
T0-3N0-3M0	Субтотальная резекция пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции. Неoadьювантная полихимиотерапия для аденокарциномы пищевода (N+). Адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
Для всех отделов пищевода	
T0-4bN0-3M1	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия Брахитерапия с целью купирования дисфагии Наложение гастростомы или еюностомы Стентирование Реканализация
T4a-bN0-3M0	Химиолучевое лечение Неoadьювантная химиолучевая терапия + хирургическое лечение
Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к оперативному лечению для всех отделов пищевода	
T0-4bN0-3M0	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия
Примечание: При отказе от хирургического лечения следует отдавать предпочтение химиолучевому методу как наиболее эффективному	

**ГЛАВА 8
РАК ЖЕЛУДКА (C16)**

8.1. Основные статистические показатели C16 (таблица 8.1).

Таблица 8.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	3 161	2 843
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	33,4	29,9

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,2	15,7
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	25,1	23,0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,8	24,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	32,9	37,3
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	50,4	44,9
Умерло от злокачественных новообразований	2 091	1 824
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	22,1	19,2
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	66,2	64,2
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	12 140	11 025
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	57,3	56,0

Наилучшие успехи отмечены при хирургическом лечении раннего рака желудка, когда опухоль ограничена слизистым и подслизистым слоями стенки желудка. Так, 5-летняя выживаемость составляет при поражении слизистой оболочки 85–92 %, подслизистой – 68–78 %.

К наиболее прогностически неблагоприятным факторам большинство авторов относят прорастание опухоли всей стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, локализацию в проксимальном отделе желудка, инфильтративный тип роста и др.

Так, при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 34–62 %, а при их наличии – 8–36 %; при прорастании опухоли серозной оболочки – 10–39 %; при локализации опухоли в дистальных отделах желудка – 39–61 %, в проксимальном – 23–42 %, а при тотальном поражении – 15 %.

В целом, после потенциально радикальных операций у 16–80 % пациентов развиваются изолированные рецидивы или рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами. По данным клинко-инструментального исследования, местно-регионарные рецидивы диагностируются у 16–25 % пациентов, по данным повторных оперативных вмешательств – у 5–54 %, по секционным находкам – до 68–80 %.

8.2. Международная гистологическая классификация рака желудка (ВОЗ 2010) (таблица 8.2).

Таблица 8.2

Международная гистологическая классификация рака желудка (ВОЗ 2010)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Аденокарцинома	8140/3
кишечный тип	8144/3
диффузный тип	8145/3
Папиллярная аденокарцинома	8260/3
Тубулярная аденокарцинома	8211/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Перстневидноклеточная аденокарцинома	8490/3
Аденоплоскоклеточный рак	8560/3
Плоскоклеточный рак	8070/3
Мелкоклеточный рак	8041/3
Недифференцированный рак	8020/3
Другие формы рака	

Рак желудка подразделяют на 2 основные категории: ранний (early gastric cancer) и распространенный (advanced gastric cancer). Ранний рак желудка – опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем, вне зависимости от состояния в регионарных лимфатических узлах. В зависимости от глубины инвазии опухоли ранний рак подразделяют на внутрислизистый (mucosal – m) и подслизистый (submucosal – sm). Опухоль, проникающая в мышечный слой стенки желудка и глубже, называется распространенной, если при этом нет отдаленных метастазов (M0) – местно-распространенной (locally advanced gastric cancer), если они есть (M1) – распространенной метастатической.

8.3. Макроскопическая классификация раннего рака желудка (T1N0-3M0).

Тип 0–I (protruding) – возвышенный (высота опухоли в два и более раза превышает толщину слизистой оболочки).

Тип 0–II (superficial) – поверхностный:

0–IIa (superficial elevated) – приподнятый тип;

0–IIb (superficial flat) – плоский тип;

0–IIc (superficial depressed) – углубленный.

Тип 0–III (excavated) – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

8.4. Макроскопическая классификация распространенного рака желудка.

Тип 1 (mass) – полиповидный или Грибовидный;

Тип 2 (ulcerative) – экзофитный изъязвленный или блюдцеобразный;

Тип 3 (infiltrative ulcerative) – язвенно-инфильтративный;

Тип 4 (diffuse infiltrative) – диффузно-инфильтративный (одной из форм является Linitis plastica);

Тип 5 (unclassifiable) – неклассифицируемые опухоли.

8.5. Классификация TNM. (ICD-O-3 C16, 8-ое издание, 2016 г.).

8.5.1. Правила классификации

Классификация применима только для рака желудка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, эпицентр которой находится в пределах проксимальных 2 см от кардии (Siewert I/II) с вовлечением кардиоэзофагеального перехода, классифицируются согласно классификации рака пищевода. Все другие опухоли с эпицентром в желудке, расположенном на расстоянии дистальнее 2 см от пищеводно-желудочного соединения с или без распространения на кардиоэзофагеальный переход классифицируются как рак желудка.

8.5.2. Процедурами оценки категорий T, N и M являются:

Категории T	Физикальное обследование, методы визуализации, эндоскопия и/или интраоперационное исследование
Категории N	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование
Категории M	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

8.5.3. Анатомические части.

Кардия (C16.0)

Дно (C16.1)

Тело (C16.2)

Антральный (C16.3) и пилорический (C16.4) отделы

8.5.4. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфоузлами для рака желудка являются перигастральные узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) или большой (2, 4а, 4б, 6) кривизны, вдоль левой желудочной (7), общей печеночной (8), селезеночной (10, 11) и чревной (9) артерий, а также гепатодуоденальные узлы (12) (рисунок 8.1).

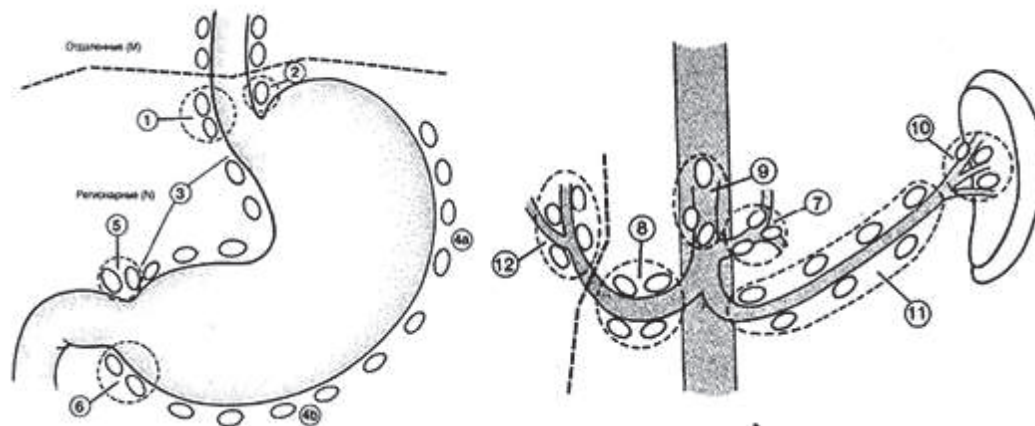


Рисунок 8.1 – Регионарные лимфатические узлы

Поражение других внутрибрюшинных лимфоузлов, таких как ретропанкреатических, мезентериальных и парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

8.5.5. Клиническая классификация TNM.

8.5.5.1. T – первичная опухоль.

TX	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	первичная опухоль не определяется
Tis	Карцинома in situ: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, дисплазия высокой степени
T1	Опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой
T1a	Опухоль поражает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль поражает подслизистый слой
T2	Опухоль поражает мышечную оболочку
T3	Опухоль поражает субсерозный слой
T4	Опухоль перфорирует серозную оболочку или поражает прилегающие структуры ^{1, 2, 3}
T4a	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4b	Опухоль распространяется на соседние структуры ^{1, 2}

Внимание: 1. Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка забрюшинное пространство.

2. Внутристеночное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей, включая желудок.

3. Опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки, либо большой или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, классифицируется как T3.

8.5.5.2. N – регионарные узлы.

NX	недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Метастазы в 1-2 регионарных лимфоузлах
N2	Метастазы в 3-6 регионарных лимфоузлах
N3	Метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах
N3a	Метастазы в 7-15 регионарных лимфоузлах
N3b	Метастазы в 16 или более регионарных лимфоузлах

8.5.5.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Внимание: Отдаленные метастазы включают диссеминацию по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные цитологически, и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

8.5.6. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 16 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 16 – случай классифицируется как pN0 (независимо от общего количества, удаленного и исследованного)

8.5.7. Клиническая Группировка по стадиям.

Стадия I	T1, T2	NO	MO
Стадия IIА	T1, T2	N1, N2, N3	MO
Стадия IIВ	T3, T4а	NO	MO
Стадия III	T3, T4а	N1, N2, N3	MO
Стадия IVА	T4b	Любая N	MO
Стадия IVВ Any T		Любая N	M1

8.5.8. Патологическая Группировка по стадиям.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIА	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIВ	T1	N3а	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4а	N0	M0
Стадия IIIА	T2	N3а	M0
	T3	N2	M0
	T4а	N1,2	M0
	T4b	N0	M0
Стадия IIIВ	T1,2	N3b	M0
	T3, 4а	N3а	M0
	T4b	N1,2	M0
Стадия IIIС	T3,4а	N3b	M0
	T4b	N3а, N3b	M0
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1

Внимание! AJCC публикует прогностические Группы для аденокарциномы и плоскоклеточного рака после неoadъювантной терапии (категории с префиксом «у»).

8.5.9. Прогностические факторы – желудок.

Прогностические факторы выживаемости при раке желудка

Прогностический фактор	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с операцией
Существенный	T, N, M категории HER2 статус		Остаточная болезнь: R0, R1 или R2
Дополнительный	Локализация опухоли: проксимальная или дистальная. Гистологический тип. Инфильтрация сосудов	Возраст	Степень резекции
Новые и перспективные	Молекулярный профиль	Раса: азиатская или неазиатская	

8.6. Диагностические мероприятия.

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – К, Na, Са, Cl)), коагулограмма по показаниям, функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов (по показаниям с учетом сопутствующей патологии).

Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта с множественной биопсией из опухоли и морфологическим исследованием биопсионного материала.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с целью определения глубины инвазии, проксимальных (особенно при распространении опухоли на кардию и пищевод) и дистальных Границ опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов при планировании эндоскопического хирургического лечения раннего рака желудка.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон (при подозрении на метастатическое поражение).

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием (по показаниям).

Рентгенография органов Грудной клетки.

КТ Грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием (по показаниям).

Лапароскопическое исследование показано для исключения диссеминации по брюшине, особенно в случаях при прорастании опухолью серозной оболочки, тотального и субтотального поражения опухолью желудка, поражения регионарных лимфатических узлов, подозрения на наличие отдаленных метастазов в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Обязательный элемент – биопсия брюшины с морфологическим исследованием, а также цитологическое исследование промывных вод брюшной полости для выявления диссеминации опухоли по брюшине и/или свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах. Лапароскопия не проводится, если планируется паллиативные хирургические вмешательства.

Тестирование биоптата опухоли на HER2-neu у пациентов с наличием отдаленных метастазов (при планировании таргетной терапии).

Дополнительные исследования выполняются по клиническим показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, скintiграфия костей скелета, пункция патологических образований под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием, стерильная пункция или трепан-биопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга), ПЭТ-КТ.

8.7. Общие принципы лечения.

Выбор индивидуальной лечебной тактики пациентов, страдающих раком желудка, определяется распространенностью опухолевого процесса (стадией), наличием сопутствующей патологии мультидисциплинарной командой с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, терапевта и анестезиолога на основании данных предоперационного обследования с определением прогностической Группы заболевания и функционального состояния.

Условно пациенты могут быть разделены на три прогностические Группы:

1. Ранний рак желудка, 0-IA стадии. В данной Группе имеется возможность выполнения органосохранных функционально-щадящих вариантов лечения (эндоскопическая резекция слизистой, экономные резекции желудка). Прогноз благоприятный.

2. Местно-распространенный резектабельный рак желудка, IB–III стадии. В данной Группе пациенты подлежат выполнению хирургическому или комбинированному лечению. Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса.

3. Местно-распространенный нерезектабельный и генерализованный рак желудка. В данной Группе пациентам проводят химиотерапевтическое или симптоматическое лечение. Прогноз неблагоприятный.

8.7.1. Алгоритм лечения пациентов, страдающих раком желудка.

Показанием к хирургическому лечению рака желудка является установление диагноза операбельного рака желудка при отсутствии противопоказаний к операции (таблица 8.4).

Таблица 8.4

Алгоритм лечения пациентов, страдающих раком желудка

ранний рак, 0-IA стадии (Tis-1NxM0)		местно-распространенный рак, IB-III стадий (T2-4NxM0)		генерализованный и нерезектабельный рак желудка: IV стадии (T1-4NxM1)
Tis-1aNxM0 тип 0-I, 0-IIa-b до 2 см	T1a> 2см или Тип 0-IIc, Тип 0-III, T1bNxM0	↓		↓
↓	↓	↓		↓
эндоскопическая резекция слизистой/ подслизистая диссекция	резекция желудка/ гастрэктомия, лимфодис- секция D1+ (D1+M7; 8a; 9)	резекция желудка/гастрэктомия, лимфодиссекцияD2		паллиативные хирургические вмешательства ↓
↓		T2-4NxM0 ↓	sT3-4NxM0 ↓	↓
		адьювантная химиолучевая терапия или химиотерапия	целесообразно проведение интраопера- ционной перфузионной термохимио- терапии	
↓		↓		↓
наблюдение				

8.7.2. Эндоскопическое лечение раннего рака желудка.

Варианты эндоскопического лечения:

Эндоскопическая резекция слизистой (endoscopic mucosal resection – EMR);

Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией подслизистого слоя (endoscopic submucosal dissection – ESD).

Стандартные показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки (T_{is}, T_{1a});

размер опухоли до 2 см без изъязвления (I-IIa,b), до 1 см (IIc);

отсутствие изъязвлений и рубцовых изменений;

аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки (G1-2);

отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0);

возможность выполнения R0 резекции;

отсутствие лимфоваскулярной инвазии.

Расширенные показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

высокий операционно-анестезиологический риск открытого хирургического вмешательства;

отказ от хирургического лечения;

наличие опухоли внутри слизистого слоя без рубцовых изменений независимо от размеров и опухоли до 3,0 см с наличием рубцовых изменений;

опухоли с инфильтрацией подслизистого слоя до 3,0 см.

Обязательным критерием радикальности эндоскопического вмешательства является полнота резекции. Следует отметить, что даже при соблюдении всех показаний к эндоскопической резекции слизистой частота неполных (нерадикальных) резекций выше, чем после традиционных операций. Патологоанатомическое исследование удаленных образцов должно включать оценку макроскопических данных, размера, гистологического типа, степени опухолевой инвазии, лимфоваскулярной инвазии, краев резекции. При выполнении всех этих требований процедура считается лечебной.

К факторам, ограничивающим применение эндоскопической резекции, следует отнести трудности установления истинной стадии процесса, несовпадение макроскопических и гистологических Границ опухоли, мультицентрическое ее расположение, высокий риск развития рецидива опухоли. В таких случаях основным методом лечения резектабельного рака желудка является хирургический.

8.7.3. Хирургическое лечение.

Главное условие радикальности операции заключается в удалении единым блоком пораженного опухолью желудка или соответствующей его части с обоими сальниками и регионарными лимфоузлами с окружающей их клетчаткой.

Основными радикальными хирургическими операциями при раке желудка являются субтотальная дистальная, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия.

Выбор объема оперативного вмешательства определяется локализацией опухоли, макроскопическим типом, а также гистологическим строением.

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка.

Показанием к выполнению проксимальной субтотальной резекции желудка является наличие раннего рака желудка в его верхней трети без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный сегмент пищевода.

Во всех остальных случаях рака желудка показана гастрэктомия, что связано с биологическими особенностями распространения раковых клеток.

При экзофитной форме роста опухоли (типы I–II по Borrmann) линия резекции желудка в проксимальном направлении должна пролегать в 5 см от видимой Границы опухоли, а при эндофитной форме роста (типы III–IV по Borrmann) – в 8–10 см. Дистальная Граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой Границы опухоли. Поскольку эндоскопическое и рентгенологическое определение Границ опухоли с диффузно-инфильтративным типом

роста затруднено, решение о выполнении субтотальной резекции желудка необходимо принимать с большой осторожностью и только на основании результатов клинко-инструментального исследования (фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование, эндосонография), а также интраоперационного морфологического исследования Границ резекции – пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

При прорастании опухоли в соседние органы (селезенка, кишечник, печень, диафрагма, поджелудочная железа, надпочечник, почка, брюшная стенка и забрюшинное пространство) без признаков отдаленного метастазирования выполняют их удаление или резекцию единым блоком.

Следует по возможности избегать выполнения спленэктомии, поскольку принципиальное удаление селезенки как компонента расширенной лимфодиссекции не улучшает отдаленные результаты лечения и достоверно повышает частоту послеоперационных осложнений и летальности.

Показанием к спленэктомии являются прорастание опухолью, метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки, интраоперационная травма.

Объем лимфодиссекции: D2 – удаление лимфоузлов № 1–12 с клетчаточными пространствами гепатодуоденальной связки, вокруг чревной трифуркации, поверх поджелудочной железы по ходу общей печеночной и селезеночной артерий. При лимфодиссекции в объеме D2 удаляется не менее 16 (оптимально 25) регионарных лимфоузлов.

D1-лимфодиссекция является эффективной у пациентов ранним раком желудка, локализованным в пределах слизистой оболочки, размером менее 4,0 см, при высокодифференцированных опухолях, без метастазов в лимфоузлах. D1-лимфодиссекция также допустима при опухолях размером менее 1,0 см с инфильтрацией подслизистого слоя.

При опухолях T1 возможно выполнение лимфодиссекции в объеме D1+, которая включает удаление перигастральных и лимфатических узлов № 7; 8a; 9.

Перед хирургическим вмешательством (исключение ранний рак желудка) желательно выполнение диагностической лапароскопии, в ходе которой оценивают наличие диссеминатов по брюшине, отдаленных метастазов, местная распространенность первичной опухоли. Обязательный компонент – забор смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток.

Противопоказание к выполнению операции – наличие множественных отдаленных метастазов. Операцию в этих случаях выполняют только по жизненным показаниям – осложненное течение опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз). Лимфодиссекция не выполняется.

С целью улучшения функциональных результатов хирургического лечения, а следовательно, и качества жизни у пациентов ранним раком желудка возможно выполнение органосохраняющих (функционально-сберегающих) операций – секторальная (сегментарная, клиновидная) резекция желудка, модифицированные радикальные резекции желудка, проксимальная резекция желудка с сохранением блуждающего нерва, дистальная резекция желудка с сохранением привратника, а также лапароскопические операции, которые могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

8.7.4. Комбинированное и комплексное лечение.

С целью улучшения отдаленных результатов хирургического вмешательства применяются различные варианты комбинированного и комплексного лечения с использованием в качестве дополнительного противоопухолевого воздействия – ионизирующего излучения и/или противоопухолевых лекарственных средств.

У пациентов с инвазией опухолью серозной оболочки желудка или переходом опухоли на соседние структуры, соответствующим (sT4a-b) для профилактики последующего прогрессирования заболевания с диссеминацией опухоли по брюшине целесообразно проведение интраоперационной перфузионной термохимиотерапии с использованием цисплатина 50 мг/м².

8.7.4.1. Адьювантная химиолучевая терапия.

ХЛТ (режим SWOG9006/INT0116) начинают через 3–6 недель после операции. Лечение включает в себя химиотерапию (ХТ) 5-фторурацилом 425 мг/м²/сут и лейковарином 20 мг/м²/сут 1–5 дни, и через 28 дней с первого дня лечения – начало лучевой терапии (ЛТ) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр, причем в первые 4 и последние 3 дня ЛТ проводят ХТ по схеме 5-фторурацил 400 мг/м²/сут и лейковарин 20 мг/м²/сут. Через месяц после окончания ЛТ проводят 2 курса ХТ по схеме 5-фторурацил 425 мг/м²/сут и лейковарин 20 мг/м²/сут 1–5 дни, интервал между курсами 28 дней. При возникновении токсичности 3–4 степени уменьшают дозу 5-фторурацила. ЛТ 3D-конформная, фотонным излучением, в объем облучения включают ложе опухоли, зоны регионарных лимфоузлов и, при опухолевом прорастании верхней трети желудка, левый купол диафрагмы. Для каждой локализации опухоли регионарными считают лимфоузлы, соответствующие 1–2 Группам по японской классификации рака желудка с включением верхних парааортальных лимфоузлов; при поражении нескольких отделов желудка включают зоны регионарных лимфоузлов, относящиеся к каждому пораженному отделу. В качестве ХТ может быть использован капецитабин в дозировке 1000 мг/м²/сут 1–14 дни, перерыв 15–21 дни, на время ЛТ дозу его уменьшают до 625 мг/м²/сут.

Альтернативным методом ХЛТ является режим гипофракционирования дозы с использованием пероральных фторпиримидиновых лекарственных средств (ПФП). Включает ЛТ в РОД 4 Гр с дневным расщеплением дозы с интервалом 6–8 часов, 5 дней в неделю, до СОД 32 Гр (эквивалентна 46 Гр при стандартном фракционировании дозы), и ХТ на протяжении 5 месяцев одним из ПФП (тегафур 10–15 мг/кг/сут непрерывно или капецитабин 625 мг/м²/сут 1–14 дни, перерыв 15–21 дни). Начало ЛТ через 28–42 дня после операции, ХТ – за 24 часа до первого сеанса ЛТ. Вовлечение верхней трети желудка в опухолевый процесс является неблагоприятным фактором, при котором ХЛТ в режиме гипофракционирования не улучшает отдаленные результаты лечения.

8.7.4.2. Адьювантная химиотерапия.

Режим XELOX (CAPOX) начинают через 4–6 недель после операции при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Продолжительность адьювантной химиотерапии составляет 6 месяцев.

8.7.4.3. Системная химиотерапия.

Стандартных схем химиотерапевтического лечения пациентов, страдающих раком желудка IV стадии, нет. Схемы химиотерапии, рекомендуемые для лечения пациентов, страдающих раком желудка, по эффективности одинаковы и взаимозаменяемы. При назначении лечения учитывается общий статус пациента, наличие сопутствующей патологии, токсичность схем химиотерапии, HER2-статус опухоли. Трехкомпонентные режимы химиотерапии могут быть назначены пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG=0-1) в отсутствие тяжелой сопутствующей патологии с возможностью динамического наблюдения и профилактике нежелательных явлений. Допускается назначение альтернативных комбинаций и режимов противоопухолевых лекарственных средств с учетом доступности лекарств, показаний и противопоказаний. Предпочтительно инфузионное, а не струйное назначение 5-ФУ, эквивалентом инфузионному введению 5-ФУ является капецитабин. Цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми лекарственными средствами, выбор которых осуществляется на основе токсического профиля.

В настоящее время наиболее часто используются комбинации на основе фторурацила и цисплатина. Эффективность химиотерапевтического лечения пациентов, распространенным раком желудка остается на низком уровне, в большинстве случаев отмечается частичная и непродолжительная ремиссия опухолевого процесса.

Лечебная тактика у пациентов с рецидивом рака желудка определяется распространенностью опухолевого процесса. В зависимости от ситуации выполняется радикальное или паллиативное хирургическое лечение. Возможно применение комбинированных методов лечения с использованием различных режимов и схем ионизирующего излучения, химиотерапии.

У пациентов с мелкоклеточным раком желудка хирургическое вмешательство выполняется при лечении локализованных стадий с адъювантными курсами (4–6) химиотерапии по схеме: эпотозид 120 мг/м² в вену, 1-й, 2-й, 3-й дни; цисплатин 80 мг/м² в вену в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели. При генерализованных формах заболевания проводится химиотерапии.

8.7.5. Лечение по стадиям.

8.7.5.1. Стадии 0, IA.

Стандарт:

Хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка; гастрэктомия; проксимальная субтотальная резекция (при наличии раннего рака в верхней трети желудка (T1) без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный участок пищевода).

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1+ (удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов № 7; 8а; 9).

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка (при наличии условий) овладения техникой вмешательства и наличием соответствующего оборудования). Показаниями к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

Tis, T1A

размер опухоли до 2 см (I-IIa,b), до 1 см (IIc).

дифференцировка опухоли G1-2.

Лапароскопические операции (при условии овладения техникой вмешательства и наличием соответствующего оборудования) – лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия могут быть рекомендованы как альтернативный вариант открытым аналогичным хирургическим вмешательствам.

8.7.5.2. Стадии IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

Стандарт:

Хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D 2.

Интраоперационная интраперитонеальная перфузионная термохимиотерапия (sT4a-bN1-3M0)

Адъювантная химиотерапия

Адъювантная химиолучевая терапия

8.7.5.3. Стадия IV.

Хирургические вмешательства с паллиативной целью – гастрэктомия, субтотальная резекция желудка без выполнения лимфодиссекции (стеноз, неконтролируемое кровотечение из опухоли), обходной гастроэнтероанастомоз, гастростомы, еюностомы, билиодигестивный анастомоз.

Различные варианты эндоскопической реканализации (диатермокоагуляции, стентирование).

Стандарт: различные варианты химиотерапии

Симптоматическая терапия (Индекс Карновского <60 % или ECOG≥3)

8.7.5.4. Рецидив:

Операция (индивидуализированно): различные по объему паллиативные оперативные вмешательства; эндоскопическая реканализация (диатермокоагуляции опухоли, стентирование).

Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

Симптоматическая терапия (Индекс Карновского <60 % или ECOG≥3)

8.7.6. Схемы полихимиотерапии.

8.7.6.1. ЕСХ

эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в струйно в день 1
цисплатин 60 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и антиэметиков
капецитабин по 625 мг/м² × 2 р/сут внутрь с 1 по 21 дни

Повтор каждые 3 недели

8.7.6.2. EOX

эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в струйно в день 1

оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно в день 1

капецитабин по 625 мг/м² × 2 р/сут внутрь с 1 по 21 дни

Повтор каждые 3 недели

8.7.6.3. XP

капецитабин по 1000 мг/ м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого

дня по утро 15 дня цикла +

Цисплатин 80 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1 день.

Повтор каждые 3 недели.

8.7.6.4. XELOX (CAPOX)

капецитабин по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого

дня по утро 15 дня цикла +

оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в капельно в 1 день.

Повтор каждые 3 недели.

8.7.6.5. VMLF

Винорельбин 25 мг/ м² внутривенно капельно в течение 15 мин в 1-й и 4-й дни;

Метотрексат 40 мг/ м² внутривенно капельно в течение 2 часов в 1-й день;

Флуороурацил по 1000 мг/ м² в сутки в режиме внутривенной 22-часовой инфузии с 1-ого по 3-й дни, через 24 и 48 часов после начала введения метотрексата – кальция фолинат по 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов во 2-й и 3-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

8.7.6.6. ELF

Этопозид по 120 мг/м² в/в капельно в дни 1–3

Лейковорин по 50 мг в/в струйно в 1–3 дни

5-ФУ по 500 мг/м² в/в струйно в 1–3 дни.

Повтор каждые 3–4 нед.

8.7.6.7. EAP

Этопозид по 120 мг/м² в/в капельно 1 р/сут в дни 4–6

Доксорубицин по 20 мг/м² в/в струйно в дни 1 и 7

Цисплатин по 40 мг/м² в/в капельно во 2 и 8 день на фоне гипергидратации и антиэметиков.

Повтор каждые 3-4 нед.

8.7.6.8. Монохимиотерапия

5-фторурацил: по 800 мг/м²/сут x 24 часа в 1–5 дни каждые 3–4 недели

Лейковорин 200 мг/м² 2-часа в/в инфузия в день 1 + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно + 5-ФУ 2400 мг/м² x в/в инфузия 46 часов в день 1–2

Повтор каждые 2 недели

Капецитабин: по 1250 мг/м²/сут, р.о. (в 2 приема) с 1 по 14 дни, каждые 3 недели

Иринотекан по 150–180 мг/м² 1 раз в 2 недели

Иринотекан по 250–350 мг/м² 1 раз в 3 недели

Доцетаксел по 60–75–100 мг/м² 1 раз в 3 недели

Паклитаксел по 80 мг/м² в 1; 8; 15 дни каждые 4 недели

Паклитаксел по 135–175 мг/м² 1 раз в 3 недели

Фторафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1–21 день, интервал между курсами 2 недели.

8.7.6.9. ELF

Этопозид по 120 мг/м² в/в капельно в дни 1–3

Лейковорин по 50 мг в/в струйно в дни 1–3

5-ФУ по 500 мг/м² в/в струйно в дни 1–3

Каждые 3–4 недели.

8.7.6.10. XELIRI

иринотекан 200–250 мг/м² в день 1 +
капецитабин по 1000 мг/ м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого дня по утро 15 дня цикла

Повтор каждые 3 недели.

8.7.6.11. Т-ХР (у физически сохранных пациентов (ECOG 0-1) с гиперэкспрессией белка Her2/neu (ИГХ3+ или ИГХ2+ при наличии амплификации гена (FISH+))

трастузумаб 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем по 6 мг/кг в 1 день +
капецитабин по 1000мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1го по 14 дни цикла или с вечера первого дня по утро 15 дня цикла +

цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в 1 день на фоне гипергидратации и антиэметиков. 16

Повтор каждые 3 недели.

Критерии оценки экспрессии протеина Her2/neu у пациентов раком желудка отличаются от рака молочной железы.

Таблица 8.5

Иммуногистохимические критерии для Her2/neu при раке желудка в зависимости от диагностических образцов

	Окраска хирургических образцов	Окраска образцов биопсии	Оценка гиперэкспрессии Her2/neu
0	Нет окрашивания или окрашивание мембран у <10 % опухолевых клеток	Нет окрашивания мембран	Отрицательная
1+	Слабое или едва заметное окрашивание ≥10 % опухолевых клеток; окрашиваются только отдельные участки мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабым или едва заметным окрашиванием мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Отрицательная
2+	Окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного у ≥10 % опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Неоднозначная Требуется FISH исследование
3+	Интенсивное окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны у ≥10 % опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с интенсивным окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Положительная

8.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.

8.8.1. Наблюдение: первый год – 1 раз в 3 мес.; второй год – 1 раз в 6 мес.; в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

8.8.2. Объем наблюдения:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

инструментальное исследование (фиброгастроскопия, УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование легких);

консультация смежных специалистов (гинеколог);

по показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, ангиография, МРТ, скintiграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 9
РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (С 18.0–С 18.7) И АППЕНДИКСА (С18.1)

Таблица 9.1

Основные статистические показатели С18

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	2 575	2 998
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	27,2	31,6
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	9,5	11,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	48,0	43,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,8	21,9
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18,7	23,4
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	29,9	25,0
Умерло от злокачественных новообразований	1 212	1 335
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	12,8	14,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	47,1	44,6
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	12 196	14 480
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	51,1	49,4

9.1. Гистологическая классификация (Классификация опухолей пищеварительной системы, ВОЗ, 2010).

Более 90 % опухолей ободочной кишки – аденокарциномы [M8140/3], большинство из которых экспрессируют цитokerатин 20 и фактор транскрипции CDX2, а также негативны к цитokerатину 7. Часть опухолей негативны к цитokerатину 20.

К слизистым аденокарциномам [M8480/3] относятся опухоли, более, чем на 50 %, состоящие из внеклеточного муцина. Аденокарциномы, содержащие менее 50 % экстрацеллюлярной слизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент».

Перстневидноклеточный рак [M8490/3] – вариант аденокарциномы, более 50 % клеток которой представлены перстневидными клетками (большое количество внутриклеточной слизи, смещающее ядро на периферию клетки). Аденокарциномы, содержащие менее 50 % перстневидных клеток, классифицируются как «содержащие перстневидноклеточный компонент».

Медуллярный рак [M8510/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой.

Зубчатая аденокарцинома [M8213/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение).

Крибриформная комедо-карцинома [M8201/3] – редкий вариант аденокарциномы, напоминающий аналогичный вид рака молочной железы за счет преобладания больших крибриформных желез с некротическими массами в центре.

Микропапиллярная аденокарцинома [M8265/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды.

Аденосквамозный рак [M8560/3] – необычная опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Следует отличать этот вариант от аденокарциномы с мелкими очагами плоскоклеточной дифференцировки.

Веретеневидноклеточный рак [M8032/3] – бифазная карцинома с веретеневидноклеточнымсаркоматоидным компонентом, при этом имеется хотя бы фокальная иммунопозитивность к цитокератину.

Недифференцированная карцинома [M8020/3] – редкая ситуация, при которой в эпителиальной злокачественной опухоли отсутствуют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические признаки, по которым можно было бы ее классифицировать.

Другие редкие варианты рака ободочной кишки:

- 1) светло-клеточная карцинома;
- 2) папиллярная аденокарцинома, богатая клетками Панета.

Опухоли аппендикса:

Аденокарцинома:	8140/3
муцинозная аденокарцинома	8480/3
аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности	8480/1
перстневидно-клеточная карцинома	8490/3
Недифференцированная карцинома	8020/3

9.2. Классификация TNM (UICC, 8-е издание, 2016 год).

Классификация применима только для карцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания. Ниже указаны исследования для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория N – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория M – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

9.2.1. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль недоступна оценке.

T0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis – рак in situ: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки¹.

T1 – опухоль вырастает в подслизистую основу.

T2 – опухоль вырастает в мышечную оболочку.

T3 – опухоль вырастает в субсерозную оболочку или перитонизированную параректальную клетчатку.

T4 – опухоль непосредственно вырастает в другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину.

T4a – опухоль перфорирует висцеральную брюшину.

T4b – опухоль непосредственно вырастает в другие органы или структуры^{2, 3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую основу.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозную оболочку, что подтверждается микроскопическим исследованием, или для опухолей, располагающихся ретроперитонеально или субперитонеально, прямую инвазию других органов или структур через распространение за пределы мышечной оболочки (в предстательную железу, семенные пузырьки, шейку матки или влагалище).

³ Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органам или структурам, классифицируется как cT4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pT1-4a в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки.

9.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфоузлах.

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2-3 регионарных лимфоузлах.

N1c – опухолевые депозиты⁴ в субсерозе или перитонизированной периректальной клетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

N2a – метастазы в 4-6 регионарных лимфоузлах.

N2b – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

⁴Перитуморозные опухолевые сателлиты в периколоректальной клетчатке вокруг первичной опухоли без гистологических признаков остаточного лимфоузла могут представлять собой либо прерывистое распространение опухоли, либо венозную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2), либо полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Замещенные лимфатические узлы (имеют ровный контур) должны учитываться отдельно как позитивные лимфоузлы в категории N, в то время как прерывистое распространение или венозная инвазия должны классифицироваться как опухолевые депозиты и учитываться в орган-специфической категории опухолевых депозитов (TD).

9.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, неререгионарные лимфоузлы) без метастатического поражения брюшины.

M1b – метастазы в более чем одном органе.

M1c – метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов.

9.2.4. Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 – случай классифицируется как pN0.

9.2.5. Группировка по стадиям (таблица 9.2).

Таблица 9.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	N1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Стадия IIIB	T1, T2 T2, T3 T3, T4a	N2b N2a N1	M0 M0 M0
Стадия IIIC	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0 M0 M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1c

Предикторы T, N, M

T	Локализация
T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный
N1b	2-3 регионарных
N1c	Депозиты без вовлечения регионарных узлов
N2a	4-6 регионарных узлов
N2b	7 или более регионарных
M1a	1 орган
M1b	более одного органа
M1c	метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов

9.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке ободочной кишки представлены в таблице 9.4.

Таблица 9.4

Прогностические факторы для выживаемости при раке ободочной кишки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Не связанные с опухолью и с пациентом
Важнейшие	T категория N категория M категория	Возраст	Скрининговые программы
Дополнительные	лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифференцировка опухоли, перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF	Расовая принадлежность	Социально-экономический статус и опыт Центра
Новые и перспективные	Молекулярный профиль		

9.3. Отделы ободочной кишки.

Слепая кишка (С 18.0).

Восходящая ободочная кишка (С 18.2).

Печеночный изгиб ободочной кишки (С 18.3).

Поперечная ободочная кишка (С 18.4).

Селезеночный изгиб ободочной кишки (С 18.5).

Нисходящая ободочная кишка (С 18.6).

Сигмовидная ободочная кишка (С 18.7).

9.3.1. Регионарные лимфатические узлы.

Слепая кишка – подвздошно-ободочные и правые ободочные.

Восходящая ободочная кишка – подвздошно-ободочные, правые ободочные и средние ободочные.

Печеночный изгиб – правые ободочные, средние ободочные.

Поперечная ободочная кишка – правые ободочные, средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные.

Селезеночный изгиб – средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные.

Нисходящая ободочная кишка – левые ободочные, нижние брыжеечные.

Сигмовидная кишка – сигмовидные, левые ободочные, верхние прямокишечные, нижние брыжеечные и ректосигмоидные.

Метастазы в других лимфатических узлах кроме обозначенных выше, классифицируются как отдаленные.

9.4. Диагностические мероприятия.

9.4.1. Анамнез и физикальный осмотр.

9.4.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl; по показаниям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ;

опухолевые маркеры (РЭА);

коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО; по показаниям: Д-димеры) – на этапе предоперационной подготовки.

9.4.3. Инструментальные исследования.

ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки;

тотальная колоноскопия до операции с биопсией (или после операции в течение 1–3 месяца при стенозирующей опухоли);

ирригоскопия (по показаниям);

виртуальная колонография (при невозможности выполнения колоноскопии или ирригоскопии);

гастродуоденоскопия;

компьютерная томография органов Грудной клетки, при невозможности – рентгенография органов Грудной клетки;

компьютерная томография органов брюшной полости и таза, при невозможности ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза;

магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям;

другие исследования и консультации специалистов по показаниям.

ФДГ ПЭТ/КТ выполняется при наличии резектабельных метастазов или при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ для исключения нерезектабельных экстраорганных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;

компьютерная томография органов Грудной клетки, брюшной полости и таза обязательна при рецидивах и отдаленных метастазах.

9.5. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения рака ободочной кишки является хирургический. Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом.

9.5.1. Принципы радикальной операции:

9.5.1.1. дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток;

9.5.1.2. в едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

9.5.1.3. гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

9.5.1.4. В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
размеры опухоли;
гистологическое строение опухоли;
степень дифференцировки опухоли;
pT;
pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);
глубина инвазии в подслизистый слой (для препаратов после местного и эндоскопического иссечения опухоли);
для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

Для патоморфологического заключения должна быть использована унифицированная форма (см. в приложении).

9.5.1.5. Исследование молекулярно-генетического профиля (MSI) у заболевших лиц до 50 лет, а также при планировании адьювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса.

9.5.2. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки радикальными хирургическими вмешательствами являются правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием питающих сосудов – *a. ileocolica*, *a. colica dextra* у основания. *A. colica media* лигируют у основания при локализации опухоли в области печеночного изгиба и в проксимальной трети ободочной кишки, при локализации опухоли в восходящей ободочной кишке допустимо селективное лигирование правой ветви *a. colica media*. При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства решается индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространенности опухоли. Допустимой является резекция поперечной ободочной кишки, однако предпочтительным объемом операции является субтотальная колэктомия. При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки радикальными операциями являются левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием *a. colica sinistra*, *a. colica media* у места отхождения. *A. colica media* лигируют у основания при локализации опухоли в селезеночном изгибе и в дистальной трети поперечной ободочной кишки, в остальных случаях допустимо селективное лигирование ее левой ветви. При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки радикальной операцией является резекция сигмовидной ободочной кишки с лигированием нижней брыжеечной артерии. При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной ободочной кишки радикальной операцией является резекция сигмовидной ободочной кишки с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии.

При локализации неосложненной опухоли в ободочной кишке необходимо формирование первичного анастомоза.

Объем радикального хирургического вмешательства не должен различаться при экстренной и плановой операциях при раке ободочной кишки.

При раке ободочной кишки, осложненном кишечной непроходимостью, возможно выполнение обструктивной резекции, разгрузочной кишечной стомы или формирование первичного межкишечного анастомоза с превентивной кишечной стомой или без нее.

В ряде случаев возможна эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путем стентирования с отсроченным проведением хирургического вмешательства.

9.5.3. При распространении опухоли ободочной кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

9.5.4. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста: в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки; по окружности резецированного сегмента кишки (циркулярный край отсечения); удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местнораспространенной опухоли.

9.5.5. При нерезектабельных опухолях ободочной кишки и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано выполнение симптоматических операций (формирование обходного анастомоза, колостомы).

9.5.6. При наличии локорегионарного рецидива опухоли предпочтительно ее хирургическое удаление, при нерезектабельности – химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется консилиумом врачей в составе: врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

9.5.7. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, Границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно, разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

9.5.8. Адювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1-2).

При II стадии заболевания компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза: уровень инвазии T4 (проращение серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, перинеуральных пространств, перфорация опухоли, возможно назначение адъювантной химиотерапии консилиумом. При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) назначение монотерапии фторпиримидинами нецелесообразно.

9.6. Схемы лечения пациентов с раком ободочной кишки в зависимости от стадии заболевания.

9.6.1.0 стадия.

Хирургическое лечение:

Решение о возможности эндоскопического удаления опухоли (эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое) принимается врачом-эндоскопистом при выполнении следующих условий:

1. Эндоскопически определимы Границы образования;
2. Нет визуальных признаков глубокой инвазии в подслизистый слой;
3. Степень дифференцировки опухоли G1 или G2 (по данным морфологического исследования, если таковое выполнялось);
4. Существует техническая возможность удаления образования.

Выбор между эндоскопическим и хирургическим методами лечения должен быть индивидуальным, с учетом технических возможностей, сопутствующей патологии и желания пациента.

Оценка радикальности эндоскопического лечения проводится после морфологического исследования удаленного образования. Эндоскопическое удаление является радикальным если:

1. Степень злокачественности опухоли G1 или G2;
2. Отсутствует лимфоваскулярная инвазия;
3. Достигнута R0 резекция*;

4. Распространяется не глубже 1/3 от толщи (sm1) подслизистого слоя, либо, в случае невозможности визуализировать всю подслизистую основу, глубина инвазии в подслизистый слой не превышает 1мм от мышечной пластинки слизистой оболочки (на фиксированном препарате). Для образований на ножке: отсутствует инвазия в стенку кишки (1–3 уровень по классификации Haggitt – рисунок 9.1).

* При наличии позитивных горизонтальных краев в большинстве случаев возможно эндоскопическое удаление остаточного образования. В случае позитивных вертикальных краев показано хирургическое лечение.

При морфологическом исследовании эндоскопически удаленных образований весь операционный материал целиком подвергается гистологическому исследованию, при этом при морфологической диссекции важно сохранять правильную гистотопографическую ориентацию и следить за перпендикулярностью срезов. Морфологическая диссекция полипов должна производиться строго через ножку полипа вдоль его оси.

Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки.

уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы (внутриэпителиальный или внутрислизистый рак)

уровень 1 – инвазивный рост ограничен верхушкой полипа;

уровень 2 – инвазивный рост ограничен перешейком полипа;

уровень 3 – инвазивный рост ограничен ножкой полипа;

уровень 4 – опухолевая инвазия в основание полипа.

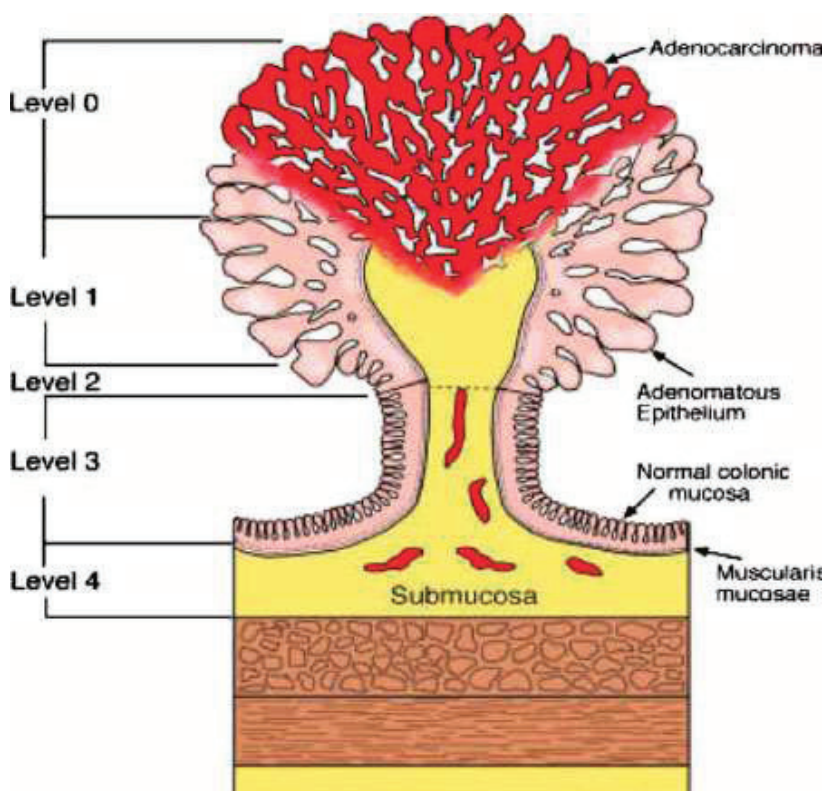


Рисунок 9.1 – Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки

Для неполипвидных опухолей (на широком основании, плоских и заглубленных образований) используются классификации, основанные на глубине инвазии в подслизистый слой: sm1 (инвазивный рост ограничен верхней третью подслизистой основы), sm2 (инвазивный рост ограничен средней третью подслизистой основы), sm3 (инвазия более двух третей подслизистой основы) (рисунок 9.2). Применение последнего метода ограничено, т.к. при эндоскопических операциях не всегда удаляется весь подслизистый слой, а значит его истинная толщина неизвестна. В таком случае следует применять следующий критерий: низким риском локорегионарного метастазирования считается, если глубина инвазии не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки, и высоким – когда инвазия распространяется глубже.

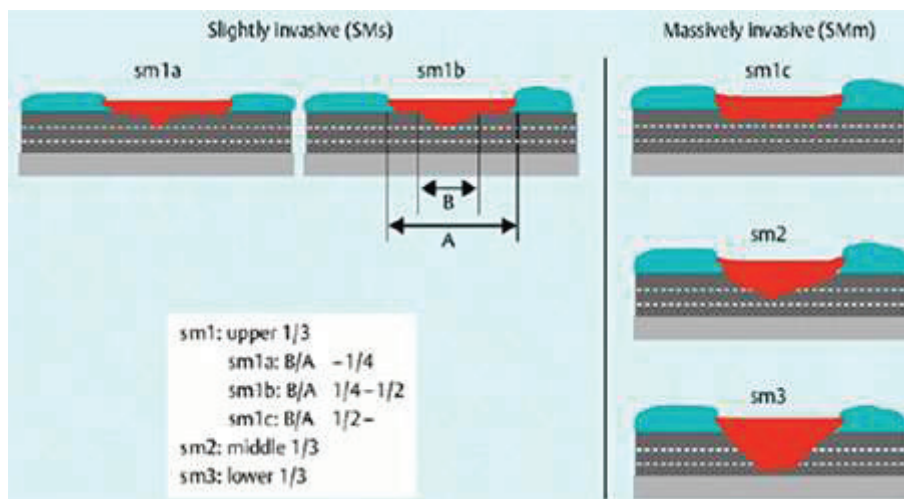


Рисунок 9.2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполипвидных опухолей

Дополнительными критериями являются опухолевое почкование (отдельные кластеры, состоящие из 5 и менее опухолевых клеток) по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

Колотомическое удаление опухоли;

Резекция ободочной кишки.

9.6.2. I стадия

Эндоскопическое удаление опухоли (критерии смотри выше п. 9.6.1)

Резекция ободочной кишки.

9.6.3. II стадия

Резекция ободочной кишки;

Послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

9.6.4. III стадия

Резекция ободочной кишки;

Послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

9.6.4.1. Адьювантное лечение должно проводиться в течение 3 месяцев. У пациентов старше 75 лет возможно проведение адьювантного лечения назначением монокимиотерапии фторпиримидинами.

9.6.4.1.1. Флуороурацил в дозе 400 мг/м² + кальция фолинат (лейковорин) в дозе 20 мг/м²; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят 5-фторурацил. Интервал между курсами 4 недели.

9.6.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь в 1-14-й дни, Начало следующего курса – на 21-22-й дни от начала предыдущего.

9.6.4.1.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината), затем 46-часовая в/в инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки). Интервал между курсами – 2 недели.

9.6.4.1.4. СареОх

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1–14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

9.6.5. IV стадия

9.6.5.1. Резекция ободочной кишки при:

резектабельной опухоли;

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

резектабельной опухоли и наличии резектабельных метастазов в отдаленных органах с одномоментным или поэтапным удалением метастазов.

9.6.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ободочной кишки определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

9.6.5.3. Критериями резектабельности метастазов в печени являются отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70 % или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

9.6.5.4. После хирургического лечения проводится адьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

9.6.5.5. Химиотерапия с лечебной целью проводится в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

9.6.5.5.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно в 1–21-й дни, интервал между курсами 2 недели;

9.6.5.5.2. Капецитабин по 850–1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя;

9.6.5.5.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината) затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в.

Интервал между курсами – 2 недели.

9.6.5.5.4. СареОх

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1-й – 14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

9.6.5.5.5. FOLFIRI

Иринотекан 180 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят кальция фолинат), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после окончания инфузия иринотекана).

Затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в. Курсы – каждые 2 недели (начало очередного курса на 15-й день).

Пациентам с низким уровнем прямого (конъюгированного) билирубина при нормальном (<20 % от общего билирубина) рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов гена *UGT1A1* (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1, полипептид 1A) для оценки риска развития токсических проявлений (нейтропения, диарея, рвота) на фоне приема иринотекана. В случае выявления гомозиготного генотипа *UGT1A1**28/*28 (синдром Жильбера) рекомендуется уменьшение стартовой дозы препарата.

9.6.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метакронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3-х курсов ПХТ. После проведения 3-х курсов проводится оценка эффекта путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

9.6.5.7. В схемы химиотерапии при метастатическом раке могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF): (бевацизумаб) и эпидермального фактора роста (EGFR), (цетуксимаб или панитумумаб) при отсутствии мутаций во 2, 3 и 4 экзонах генов KRAS/NRAS.

В случаях химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) или у пациентов, которым не показана химиотерапия фторпиримидиновыми лекарственными средствами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального (VEGF) и эпидермального факторов роста (EGFR) при диком типе KRAS, применение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни. Назначается регорафениб решением мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуемая доза препарата составляет 160 мг (по 4 таблетки) внутрь один раз в день в течение 3 недель терапии с последующим перерывом в приеме таблеток в течение одной недели. Цикл терапии составляет 4 недели.

9.6.5.8. Симптоматическое лечение.

9.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

9.7.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

третий – пятый – 1 раз в год.

9.7.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый – второй годы: 1 раз в 6 месяцев, третий – пятый: 1 раз в 6 месяцев) при наличии исходных данных;

колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакронной опухоли ободочной кишки. В случае стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов ободочной кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

компьютерная томография органов Грудной клетки (при невозможности – рентгенография легких) 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, таза; по показаниям – компьютерная томография органов брюшной полости и таза – первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев, в последующие годы (третий – пятый) – 1 раз в год;

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIВ, С, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

Другие методы исследования и консультации специалистов по показаниям.

АППЕНДИКС (С 18.1)

9.8. Классификация TNM (UICC, 8-е издание, 2016 год)

Классификация применима только для аденокарцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания, карциномы должны быть разделены на муцинозные и немучинозные аденокарциномы. Нейроэндокринные опухоли классифицируются отдельно.

Карциноиды с бокаловидными клетками классифицируются согласно схеме карцином.

Стадирование имеет особую важность для муцинозных опухолей.

Ниже указаны исследования для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория N – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория M – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

Региональными лимфатическими узлами являются подвздошно-ободочные.

9.8.1. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль недоступна оценке.

T0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis – слизистая опухоль аппендикса низкой степени злокачественности (LAMN) – определяемое как включение бесклеточной слизи или слизистого эпителия, которые могут распространяться на мышечную пластинку слизистой оболочки.

T1 – опухоль растет в подслизистую основу.

T2 – опухоль растет в мышечную оболочку.

T3 – опухоль растет в субсерозный слой или брыжейку червеобразного отростка.

T4 – опухоль перфорирует висцеральную брюшину, включая муцинозные опухоли брюшины или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжейки аппендикса и/или напрямую поражает другие органы или структуры.

T4a – опухоль перфорирует висцеральную брюшину, включая муцинозные опухоли брюшины или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжейки аппендикса.

T4b – опухоль непосредственно растет в другие органы или структуры.

Примечание.

Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую.

Прямая инвазия при T4b включает инвазию других сегментов кишки, инвазию подвздошной кишки.

Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органам или структурам, классифицируется как cT4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pT1-4a в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки.

Слизистое новообразование низкой степени, ограниченное аппендиксом (**LAMN – low grade appendiceal mucinous neoplasm**) с вовлечением субсерозного слоя или поверхности серозной оболочки (висцеральной брюшины) должна быть классифицирована как T3 или T4a соответственно.

9.8.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах.

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах.

N1c – опухолевые депозиты* в субсерозе или перитонизированной периректальной кетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Примечание.

* Перитуморозные опухолевые сателлиты в периколоректальной клетчатке вокруг первичной опухоли без гистологических признаков остаточного лимфоузла могут представлять собой либо прерывистое распространение опухоли, либо венозную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2), либо полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Замещенные лимфатические узлы (имеют ровный контур) должны учитываться отдельно как позитивные лимфоузлы в категории N, в то время как прерывистое распространение или венозная инвазия должны классифицироваться как опухолевые депозиты и учитываться в орган-специфической категории опухолевых депозитов (TD).

Если сосудистая стенка идентифицируется при окраске гематоксиолином и эозином, окраске эластических волокон или другими красителями, это следует классифицировать как венозная инвазия (V1/2) или лимфатическая инвазия (L1). Аналогично, если определяются нервные структуры, изменения следует рассматривать как периневральную инвазию (Pn1).

9.8.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – только интраперитонеальный бесклеточный муцин.

M1b – только интраперитонеальные метастазы, включающий слизистый эпителий.

M1c – метастазы вне брюшины

9.8.4. Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 – случай классифицируется как pN0.

9.8.5. Группировка по стадиям (таблица 9.5)

Таблица 9.5

Группировка по стадиям для рака аппендикса

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis, Tis (LAMN)	N0	M0
Стадия I	N1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0
Стадия IIIC	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a, M1b G1
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b G2, G3, GX
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1c. Любая G

Диагностические мероприятия (см. рак ободочной кишки).

Общие принципы лечения (см. рак ободочной кишки).

При морфологическом подтверждении диагноза показано хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколонэктомии.

В случае установления диагноза после ранее выполненной аппендэктомии тактика лечения определяется консилиумом с учетом данных проведенного обследования.

Наблюдение, сроки и объем обследования (см. рак ободочной кишки).

ГЛАВА 10 РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ (C19)

Ректосигмоидное соединение представляет собой переходную зону между сигмовидной и прямой кишкой на расстоянии от 12 до 17 см от кожноанальной линии при жесткой ректоскопии.

Таблица 10.1

Основные статистические показатели C19

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	543	580
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	5,7	6,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,3	10,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	45,4	37,2
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,2	24,6
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,1	27,3
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	26,2	26,1
Умерло от злокачественных новообразований	271	285
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	2,9	3
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	50,9	49,2
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	2268	2959
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	44,7	45,2

10.1. Гистологическая классификация (Классификация опухолей пищеварительной системы, ВОЗ, 2010).

Более 90 % опухолей ректосигмоидного соединения толстой кишки – аденокарциномы [M8140/3], большинство из которых экспрессируют цитокератин 20 и фактор транскрипции CDX2, а также негативны к цитокератину 7. Часть опухолей негативны к цитокератину 20.

К слизистым аденокарциномам [M8480/3] относятся опухоли, более, чем на 50 %, состоящие из внеклеточного муцина. Аденокарциномы, содержащие менее 50 % экстрацеллюлярной слизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент».

Перстневидноклеточный рак [M8490/3] – вариант аденокарциномы, более 50 % клеток которой представлены перстневидными клетками (большое количество внутриклеточной слизи, смещающее ядро на периферию клетки). Аденокарциномы, содержащие менее 50 % перстневидных клеток, классифицируются как «содержащие перстневидноклеточный компонент».

Медуллярный рак [M8510/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой.

Зубчатая аденокарцинома [M8213/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение).

Крибриформная комедо-карцинома [M8201/3] – редкий вариант аденокарциномы, напоминающий аналогичный вид рака молочной железы за счет преобладания большой крибриформных желез с некротическими массами в центре.

Микропапиллярная аденокарцинома [M8265/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды.

Аденосквамозный рак [M8560/3] – необычная опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Следует отличать этот вариант от аденокарциномы с мелкими очагами плоскоклеточной дифференцировки.

Веретенновидноклеточный рак [M8032/3] – бифазная карцинома с веретенновидноклеточным саркоматоидным компонентом, при этом имеется хотя бы фокальная иммунопозитивность к цитокератину.

Недифференцированная карцинома [M8020/3] – редкая ситуация, при которой в эпителиальной злокачественной опухоли отсутствуют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические признаки, по которым можно было бы ее классифицировать.

Другие редкие варианты рака ректосигмоидного соединения толстой кишки:

- 1) светло-клеточная карцинома;
- 2) папиллярная аденокарцинома, богатая клетками Панета.

10.2. Классификация TNM (UICC, 8-е издание, 2016 год).

Классификация применима только для карцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания. Ниже указаны исследования для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория N – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория M – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

10.2.1. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль недоступна оценке.

T0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis¹ – рак *in situ*: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки

T1 – опухоль врастает в подслизистую основу.

T2 – опухоль врастает в мышечную оболочку.

T3 – опухоль врастает в субсерозную оболочку или перитонизированную периректальную клетчатку.

T4 – опухоль непосредственно врастает в другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину.

T4a – опухоль перфорирует висцеральную брюшину.

T4b – опухоль непосредственно врастает в другие органы или структуры^{2, 3}.

Примечания:

¹Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую основу.

²Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозную оболочку, что подтверждается микроскопическим исследованием, или для опухолей, располагающихся ретроперитонеально или субперитонеально, прямую инвазию других органов или структур через распространение за пределы мышечной оболочки (в предстательную железу, семенные пузырьки, шейку матки или влагалище).

³ Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органами или структурами, классифицируется как cT4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pT1-4a в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки.

10.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются периколические, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, сигмовидных и верхних прямокишечных сосудов.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах.

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах.

N1c – опухолевые депозиты⁴ в субсерозной оболочке или перитонизированной периректальной кетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

N2a – метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах.

N2b – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

⁴ Перитуморозные опухолевые сателлиты в периколоректальной клетчатке вокруг первичной опухоли без гистологических признаков остаточного лимфоузла могут представлять собой либо прерывистое распространение опухоли, либо венозную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2), либо полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Замещенные лимфатические узлы (имеют ровный контур) должны учитываться отдельно как позитивные лимфоузлы в категории N, в то время как прерывистое распространение или венозная инвазия должны классифицироваться как опухолевые депозиты и учитываться в орган-специфической категории опухолевых депозитов (TD).

10.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерегионарные лимфоузлы) без метастатического поражения брюшины.

M1b – метастазы в более чем одном органе.

M1c – метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов.

10.2.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 – случай классифицируется как pN0.

10.2.5. Группировка по стадиям (таблица 10.2).

Таблица 10.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	N1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0

Стадия IIIС	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0 M0 M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1c

10.2.6. Резюме (таблица 10.3).

Таблица 10.3

Предикторы T, N, M

T	Локализация
T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный
N1b	2-3 регионарных
N1c	Депозиты без вовлечения регионарных узлов
N2a	4-6 регионарных узлов
N2b	7 или более регионарных
M1a	1 орган
M1b	более одного органа
M1c	метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов

10.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке ректосигмоидного соединения толстой кишки (таблица 10.4).

Таблица 10.4

Прогностические факторы для выживаемости при раке ректосигмоидного соединения толстой кишки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Не связанные с пациентом и с опухолью
Важнейшие	T категория N категория M категория Инвазия опухолью мезоректальной фасции (CRM)	Возраст	Скрининговые программы
Дополнительные	лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифференцировка опухоли, перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF	Расовая принадлежность	Социально-экономический статус и опыт Центра
Новые и перспективные	Молекулярный профиль		

10.3. Диагностические мероприятия.

10.3.1. Анамнез и физикальный осмотр.

10.3.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl; по показаниям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ;
опухолевые маркеры (РЭА);
коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО; по показаниям: Д-димеры) – на этапе предоперационной подготовки.

10.3.3. Инструментальные исследования

ЭКГ;
пальцевое исследование прямой кишки;
тотальная колоноскопия до операции с биопсией или после операции в течение 1-3 месяца (при стенозирующей опухоли);
ирригоскопия (по показаниям);
виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);
компьютерная томография органов Грудной клетки, при невозможности – рентгенография органов Грудной клетки;
гастродуоденоскопия;
компьютерная томография органов брюшной полости и таза, при невозможности – ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;
магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям;
другие исследования и консультации специалистов по показаниям.

ФДГ ПЭТ/КТ выполняется при наличии резектабельных метастазов, а также при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ для исключения нерезектабельных экстраорганных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;

компьютерная томография органов Грудной клетки, брюшной полости и таза обязательна при рецидивах и отдаленных метастазах.

10.4. Общие принципы лечения.

10.4.1. Основным методом лечения рака ректосигмоидного соединения является хирургический – резекция ректосигмоидного соединения. Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом.

10.4.2. Принципы радикальной операции:

10.4.2.1. Дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см (по клетчатке) на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток;

10.4.2.2. В едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

10.4.2.3. Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

10.4.2.4. В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
размеры опухоли;
гистологическое строение опухоли;
степень дифференцировки опухоли;
pT;
pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);

расстояние от опухоли до мезоректальной фасции;
наличие лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);
глубина инвазии в подслизистый слой (для препаратов после местного иссечения раннего рака прямой кишки);
для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

Для патоморфологического заключения должна быть использована унифицированная форма (см. в приложении).

Исследование молекулярно-генетического профиля (MSI) у заболевших лиц до 50 лет, а также при планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса.

10.4.3. Резекция ректосигмоидного соединения по Гартману является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли) и/или декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием пациента.

10.4.4. При распространении опухоли ректосигмоидного соединения толстой кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

10.4.5. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста: в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки; по окружности резецированного сегмента кишки (циркулярный край отсечения); удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местнораспространенной опухоли.

10.4.6. При нерезектабельных опухолях ректосигмоидного соединения и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано формирование колостомы.

10.4.7. В случае, когда операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется радикальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую трансверзостому а не сигмостому и не илеостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

10.4.8. При наличии локорегионарного рецидива опухоли показано его хирургическое удаление (R0), при нерезектабельности – химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется консилиумом врачей в составе: врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

10.4.9. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога. Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, Границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно, разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

10.4.10. Адъювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1-2).

При II стадии заболевания компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза: уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, перинеуральных пространств, перфорация опухоли, возможно назначение адъювантной химиотерапии консилиумом.

При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) назначение монотерапии фторпиримидинами нецелесообразно.

10.5. Схемы лечения пациентов с раком ректосигмоидного соединения в зависимости от стадии заболевания.

10.5.1.0 стадия

Операция:

Решение о возможности эндоскопического удаления опухоли (эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое) принимается врачом-эндоскопистом при выполнении следующих условий:

Эндоскопически определимы Границы образования;

Нет визуальных признаков глубокой инвазии в подслизистый слой;

Степень дифференцировки опухоли G1 или G2 (по данным морфологического исследования, если таковое выполнялось);

Существует техническая возможность удаления образования.

Выбор между эндоскопическим и хирургическим методами лечения должен быть индивидуальным, с учетом технических возможностей, сопутствующей патологии и желания пациента.

Оценка радикальности эндоскопического лечения проводится после морфологического исследования удаленного образования. Эндоскопическое удаление является радикальным если:

Степень злокачественности опухоли G1 или G2;

Отсутствует лимфоваскулярная инвазия;

Достигнута R0 резекция*;

Распространяется не глубже 1/3 от толщи (sm1) подслизистого слоя, либо, в случае невозможности визуализировать всю подслизистую основу, глубина инвазии в подслизистый слой не превышает 1мм от мышечной пластинки слизистой оболочки (на фиксированном препарате). Для образований на ножке: отсутствует инвазия в стенку кишки (1–3 уровень по классификации Haggitt – рисунок 10.1).

* При наличии позитивных горизонтальных краев в большинстве случаев возможно эндоскопическое удаление остаточного образования. В случае позитивных вертикальных краев показано хирургическое лечение.

При морфологическом исследовании эндоскопически удаленных образований весь операционный материал целиком подвергается гистологическому исследованию, при этом при морфологической диссекции важно сохранять правильную гистотопографическую ориентацию и следить за перпендикулярностью срезов. Морфологическая диссекция полипов должна производиться строго через ножку полипа вдоль его оси.

Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки.

уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы (внутриэпителиальный или внутрислизистый рак)

уровень 1 – инвазивный рост ограничен верхушкой полипа;

уровень 2 – инвазивный рост ограничен перешейком полипа;

уровень 3 – инвазивный рост ограничен ножкой полипа;

уровень 4 – опухолевая инвазия в основание полипа.

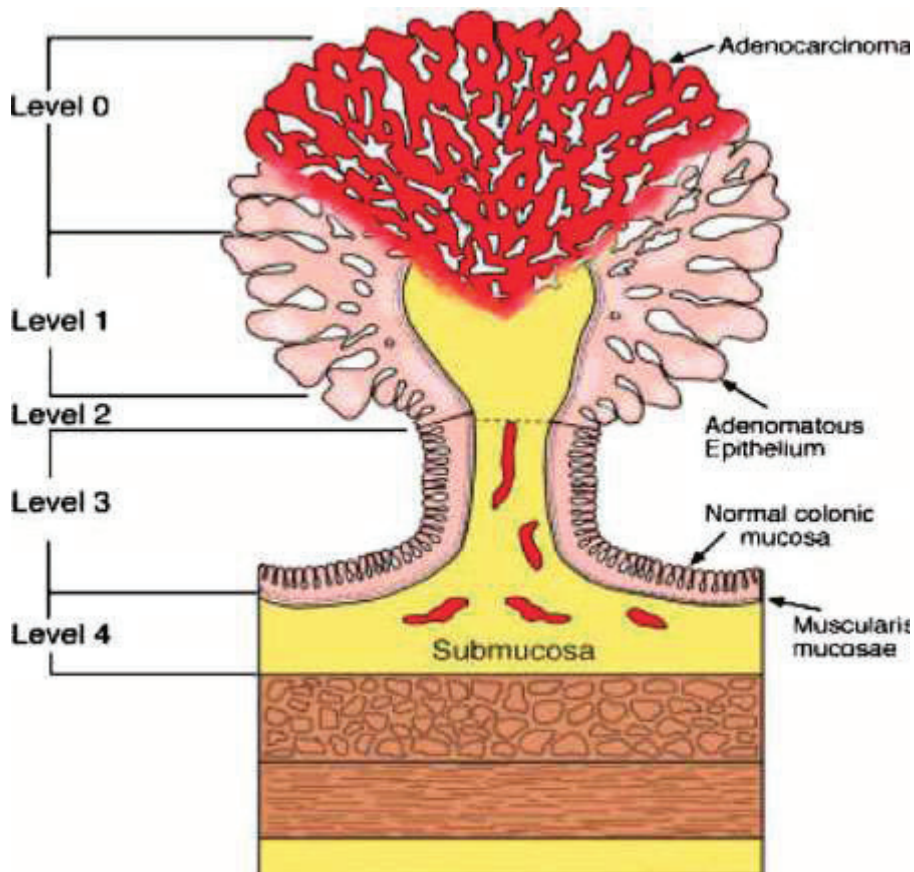


Рисунок 10.1 – Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки

Для неполиповидных опухолей (на широком основании, плоских и заглубленных образований) используются классификации, основанные на глубине инвазии в подслизистый слой: sm1 (инвазивный рост ограничен верхней третью подслизистой основы), sm2 (инвазивный рост ограничен средней третью подслизистой основы), sm3 (инвазия более двух третей подслизистой основы) (рисунок 10.2). Применение последнего метода ограничено, т.к. при эндоскопических операциях не всегда удаляется весь подслизистый слой, а значит его истинная толщина неизвестна. В таком случае следует применять следующий критерий: низким риском локорегионарного метастазирования считается, если глубина инвазии не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки, и высоким – когда инвазия распространяется глубже.

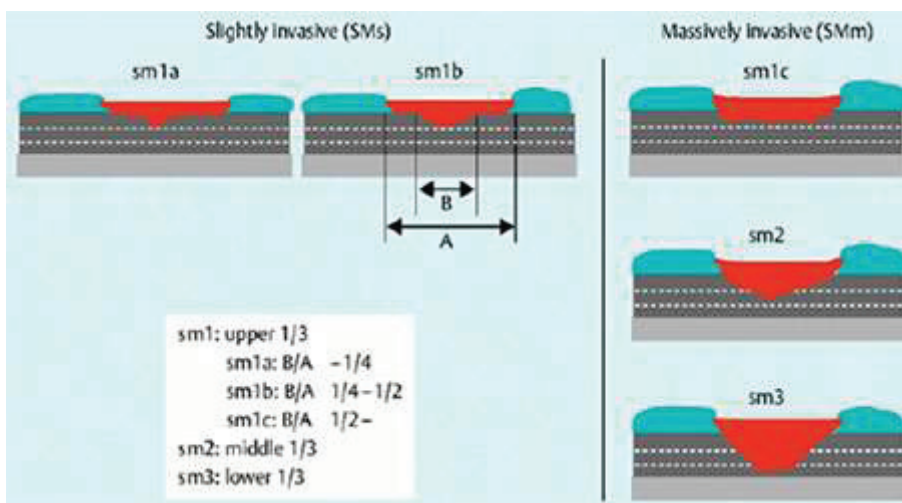


Рисунок 10.2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполиповидных опухолей

Дополнительными критериями являются опухолевое почкование (отдельные кластеры, состоящие из 5 и менее опухолевых клеток) по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

колотомическое удаление опухоли;
резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

10.5.2. I стадия

Эндоскопическое удаление опухоли (согласно критериям в п. 10.5.1.)

Резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

10.5.3. II стадия

Резекция ректосигмоидного соединения.

Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки таза и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Наблюдение.

10.5.4. III стадия

Резекция ректосигмоидного соединения.

Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Адьювантная химиотерапия

Наблюдение.

10.5.4.1. Адьювантное лечение должно проводиться в течение 3 месяцев. У пациентов старше 75 лет возможно проведение адьювантного лечения назначением монокимиотерапии фторпиримидинами.

10.5.4.1.1. Флуороурацил в дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат (лейковорин) в дозе 20 мг/м^2 ; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят 5-фторурацил. Интервал между курсами 4 недели.

10.5.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м^2 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни, Начало следующего курса – на 21–22-й дни от начала предыдущего.

10.5.4.1.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м^2 в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м^2 в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината), затем 46-часовая в/в инфузия флуороурацила 2400 мг/м^2 (1200 мг/м^2 в сутки). Интервал между курсами – 2 недели.

10.5.4.1.4. CapeOx

Оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700 – 2000 мг/м^2 /сутки (850 – 1000 мг/м^2 утром и вечером) в 1–14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

10.5.5. IV стадия

10.5.5.1. Резекция ректосигмоидного соединения толстой кишки при:

резектабельной опухоли;

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

резектабельной опухоли и наличии резектабельных метастазов в отдаленных органах с одномоментным или поэтапным удалением метастазов.

10.5.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ректосигмоидного соединения определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При

необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

10.5.5.3. Критериями резектабельности метастазов в печени являются отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70 % или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

10.5.5.4. После хирургического лечения проводится адьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

10.5.5.5. Химиотерапия с лечебной целью проводится в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

10.5.5.5.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно в 1–21-й дни, интервал между курсами 2 недели;

10.5.5.5.2. Капецитабин по 850–1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя;

10.5.5.5.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината) затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в.

Интервал между курсами – 2 недели;

10.5.5.5.4. CapeOx

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1-й – 14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

10.5.5.5.5. FOLFIRI

Иринотекан 180 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят кальция фолинат),

флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после окончания инфузия иринотекана).

Затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в. Курсы – каждые 2 недели (начало очередного курса на 15-й день).

Пациентам с низким уровнем прямого(конъюгированного) билирубина при нормальном (<20 % от общего билирубина) рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов гена *UGT1A1* (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1, полипептид 1A) для оценки риска развития токсических проявлений (нейтропения, диарея, рвота) на фоне приема иринотекана. В случае выявления гомозиготного генотипа *UGT1A1**28/*28 (синдром Жильбера) рекомендуется уменьшение стартовой дозы препарата.

10.5.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метакронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3-х курсов ПХТ. После проведения 3-х курсов проводится оценка эффекта путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

10.5.5.7. В схемы химиотерапии при метастатическом раке могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF): (бевацизумаб) и эпидермального фактора роста (EGFR), (цетуксимаб или панитумумаб) при отсутствии мутаций во 2, 3 и 4 экзонах генов KRAS/NRAS.

В случаях химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) или у пациентов, которым не показана химиотерапия фторпиримидиновыми лекарственными средствами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального (VEGF) и эпидермального факторов роста (EGFR) при диком типе KRAS, применение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни. Назначается регорафениб решением мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуемая доза препарата составляет 160 мг (по 4 таблетки) внутрь один раз в день в течение 3 недель терапии с последующим перерывом в приеме таблеток в течение одной недели. Цикл терапии составляет 4 недели.

10.5.5.8. Симптоматическое лечение.

10.6. Наблюдение, сроки и объем обследования

10.6.1. Режим наблюдения:

первый–второй годы – 1 раз в 6 мес.;

третий–пятый – 1 раз в год.

10.6.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый – второй годы: 1 раз в 6 месяцев, третий–пятый: 1 раз в 6 месяцев) при наличии исходных данных;

колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакронной опухоли ободочной кишки. В случае стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов ободочной кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

рентгенография легких – 1 раз в год, компьютерная томография органов Грудной клетки – по показаниям;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, таза; по показаниям – компьютерная томография органов брюшной полости и таза – первый–второй годы – 1 раз в 6 месяцев, в последующие годы (третий–пятый) – 1 раз в год;

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия ПВ, С, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

Другие методы исследования и консультации специалистов по показаниям.

ГЛАВА 11 РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (C20)

Таблица 11.1

Основные статистические показатели C20

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1403	1470
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	14,8	15,5
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	16,4	17,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	52,9	44,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	13,7	17,4
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,0	19,9

Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	26,7	23,0
Умерло от злокачественных новообразований	744	700
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	7,9	7,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	53,4	47,7
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	7792	8102
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	53,7	52,6

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, дистальный край которой располагается ниже 12 см от кожно-анальной линии при жесткой ректоскопии (исключая опухоли анального канала). Прямую кишку условно можно разделить на 3 отдела: нижнеампулярный отдел, соответствующий уровню 3–6 см (где 0 – уровень кожно-анальной линии), среднеампулярный отдел – 6–9 см и верхнеампулярный отдел – 9–12 см (рисунок 11.1).

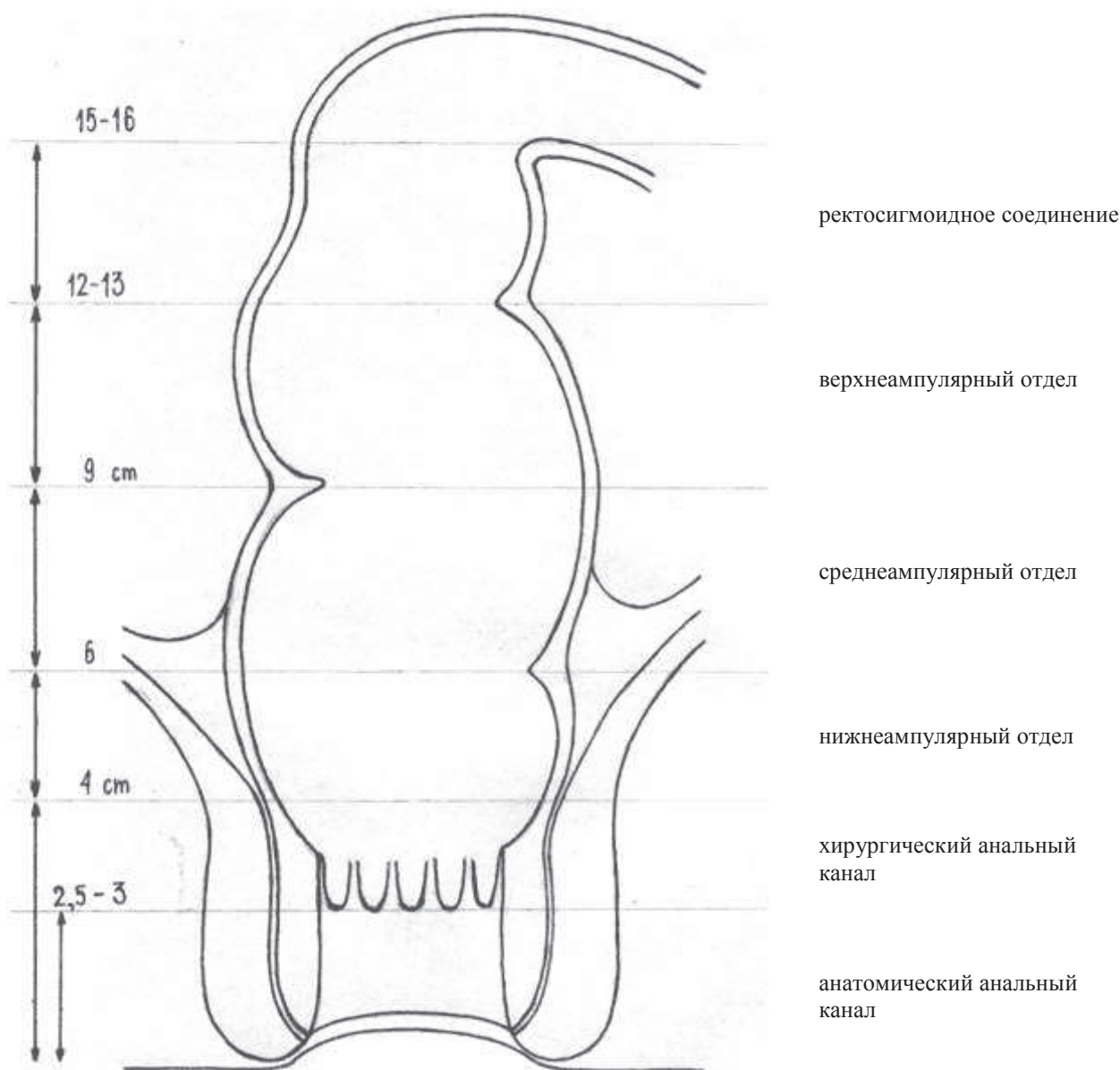


Рисунок 11.1 – Отделы прямой кишки

11.1. Гистологическая классификация (Классификация опухолей пищеварительной системы, ВОЗ, 2010).

Более 90 % опухолей прямой кишки – аденокарциномы [M8140/3], большинство из которых экспрессируют цитокератин 20 и фактор транскрипции CDX2, а также негативны к цитокератину 7. Часть опухолей негативны к цитокератину 20.

К слизистым аденокарциномам [M8480/3] относятся опухоли, более, чем на 50 %, состоящие из внеклеточного муцина. Аденокарциномы, содержащие менее 50 % экстрацеллюлярной слизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент».

Перстневидноклеточный рак [M8490/3] – вариант аденокарциномы, более 50 % клеток которой представлены перстневидными клетками (большое количество внутриклеточной слизи, смещающее ядро на периферию клетки). Аденокарциномы, содержащие менее 50 % перстневидных клеток, классифицируются как «содержащие перстневидноклеточный компонент».

Медуллярный рак [M8510/3] – редкий вариант опухолей прямой кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой.

Зубчатая аденокарцинома [M8213/3] – редкий вариант опухолей прямой кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение).

Крибриформная комедо-карцинома [M8201/3] – редкий вариант аденокарциномы, напоминающий аналогичный вид рака молочной железы за счет преобладания большой крибриформных желез с некротическими массами в центре.

Микропапиллярная аденокарцинома [M8265/3] – редкий вариант опухолей прямой кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды.

Аденосквамозный рак [M8560/3] – необычная опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Следует отличать этот вариант от аденокарциномы с мелкими очагами плоскоклеточной дифференцировки.

Веретеновидноклеточный рак [M8032/3] – бифазная карцинома с веретеновидноклеточным саркоматоидным компонентом, при этом имеется хотя бы фокальная иммунопозитивность к цитокератину.

Недифференцированная карцинома [M8020/3] – редкая ситуация, при которой в эпителиальной злокачественной опухоли отсутствуют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические признаки, по которым можно было бы ее субклассифицировать.

Другие редкие варианты опухолей прямой кишки:

- 1) светло-клеточная карцинома;
- 2) папиллярная аденокарцинома, богатая клетками Панета.

11.2. Классификация TNM (UICC, 8-е издание, 2016 год).

Классификация применима только для карцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания. Ниже указаны процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория N – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория M – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

11.2.1. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль недоступна оценке.

T0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis¹ – рак in situ: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки.

T1 – опухоль врастает в подслизистую основу.

T2 – опухоль врастает в мышечную оболочку.

T3 – опухоль врастает в субсерозную оболочку или перитонизированную параректальную клетчатку.

T4 – опухоль врастает в другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину.

T4a – опухоль перфорирует висцеральную брюшину.

T4b – опухоль врастает в другие органы или структуры^{2,3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую основу.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозную оболочку, что подтверждается микроскопическим исследованием, или для опухолей, располагающихся ретроперитонеально или субперитонеально, прямую инвазию других органов или структур через распространение за пределы мышечной оболочки (простату, семенные пузырьки, шейку матки или влагалище).

³ Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органами или структурами, классифицируется как cT4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pT1-4a в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки.

11.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются периректальные, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, прямокишечных и внутренних подвздошных артерий, латеральные сакральные лимфоузлы, пресакральные, лимфоузлы Герота.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах.

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах.

N1c – опухолевые депозиты⁴ в субсерозной оболочке или перитонизированной периректальной клетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

N2a – метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах.

N2b – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

⁴ Перитуморозные опухолевые сателлиты в периколоректальной клетчатке вокруг первичной опухоли без гистологических признаков остаточного лимфоузла могут представлять собой либо прерывистое распространение опухоли, либо венозную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2), либо полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Замещенные лимфатические узлы (имеют ровный контур) должны учитываться отдельно как позитивные лимфоузлы в категории N, в то время как прерывистое распространение или венозная инвазия должны классифицироваться как опухолевые депозиты и учитываться в орган-специфической категории опухолевых депозитов (TD).

11.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерезионарные лимфоузлы) без метастатического поражения брюшины.

M1b – метастазы в более чем одном органе.

M1c – метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов.

11.2.4. Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 – случай классифицируется как pN0.

11.2.5. Группировка по стадиям (таблица 11.2)

Таблица 11.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	N1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Стадия IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1c

11.2.6. Резюме (таблица 11.3)

Таблица 11.3

Предикторы T, N, M

T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, параректальная клетчатка
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный
N1b	2–3 регионарных
N1c	Депозиты без вовлечения регионарных узлов
N2a	4–6 регионарных узлов
N2b	7 или более регионарных
M1a	1 орган
M1b	более одного органа
M1c	метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов

11.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке прямой кишки (таблица 11.4).

Таблица 11.4

Прогностические факторы для выживаемости при раке прямой кишки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Не связанные с пациентом и с опухолью
Важнейшие	T категория N категория M категория	Возраст	Скрининговые программы

	Инвазия опухолью мезоректальной фасции		
Дополнительные	лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифференцировка опухоли, перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF	Расовая принадлежность	Социально-экономический статус и опыт Центра
Новые и перспективные	Молекулярный профиль		

11.3. Диагностические мероприятия.

11.3.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови: общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl; по показаниям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ;
опухольный маркер – РЭА;
коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО; по показаниям: Д-димеры) – на этапе предоперационной подготовки.

11.3.2. Инструментальные исследования

ЭКГ;
пальцевое исследование прямой кишки;
тотальная колоноскопия до операции с биопсией или после операции в течение 1–3 месяца (при стенозирующей опухоли);
ирригоскопия (по показаниям);
виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);
гастродуоденоскопия;
компьютерная томография органов Грудной клетки, при невозможности – рентгенография органов Грудной клетки;
компьютерная томография органов брюшной полости при невозможности ультразвуковое органов брюшной полости, забрюшинного пространства;
трансректальное ультразвуковое исследование для оценки глубины инвазии опухолью стенки кишки, удаленность опухоли от внутреннего сфинктера, состояния параректальных лимфатических узлов;
МРТ органов малого таза (разрешение не менее 1,5 Т) для оценки вовлечения мезоректальной фасции (предполагаемый циркулярный край резекции), лимфатических узлов таза и лимфососудистую инвазию, а также протяженность опухоли, расстояние от нижнего края опухоли до верхнего края анального сфинктера, глубина инвазии в мезоректальную клетчатку. Основными прогностическими факторами являются отношение опухоли к мезоректальной фасции (в миллиметрах) и поражение тазовых лимфатических узлов, что определяет последующую тактику как комбинированного, так и хирургического лечения.

ФДГ ПЭТ/КТ выполняется при наличии резектабельных метастазов, а также при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ для исключения нерезектабельных экстраорганных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;

компьютерная томография органов Грудной клетки, органов брюшной полости и таза обязательна при рецидивах и отдаленных метастазах;
другие исследования и консультации специалистов по показаниям.

11.4. Общие принципы лечения.

Основным методом в лечении рака прямой кишки является хирургический. Современным стандартом при раке прямой кишки является сфинктеросохраняющая операция.

11.4.1. Принципы радикальной операции:

11.4.1.1. Дистальный край отсечения собственно стенки кишки должен быть не менее 2 см на нефиксированном препарате при локализации опухоли в верхне- и среднеампулярных отделах; при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе и выполнении сфинктеросохраняющей операции допустима резекция с краем отсечения не менее 1 см (рисунок 11.1).

11.4.1.2. При локализации нижнего полюса опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки выполняется тотальная (полная) мезоректумэктомия; при локализации в верхнеампулярном отделе – частичная мезоректумэктомия с удалением параректальной клетчатки в пределах висцеральной фасции прямой кишки на 5 см ниже нижнего края опухоли.

11.4.1.3. Вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

Гистологически должны быть исследованы не менее 12 регионарных лимфатических узлов.

Важным прогностическим фактором является инвазия опухолью мезоректальной фасции (циркулярная Граница резекции/CRM), которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии ≤ 1 мм от нее. В связи с этим, в морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

- расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- размеры опухоли;
- гистологическое строение опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- pT;
- pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
- наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- расстояние от опухоли до циркулярного края резекции;
- целостность мезоректальной фасции (при наличии дефектов указать глубину и отношение к опухоли);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- степень регрессии опухоли (при наличии предшествующего комбинированного лечения), оцененной по 4 стадиям модифицированной классификации Ryan et al.;
- Grade 0 (полный ответ). Нет видимых опухолевых клеток
- Grade 1 (умеренный ответ). Единичные клетки или мелкие Группы опухолевых клеток
- Grade 2 (минимальный ответ). Остаточная опухоль, окруженная фиброзом
- Grade 3 (плохой ответ). Практически нет видимого эффекта, распространенная остаточная опухоль
- поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- глубина инвазии в подслизистый слой (для препаратов после местного иссечения раннего рака прямой кишки);
- для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

Для патоморфологического заключения должна быть использована унифицированная форма (см. в приложении).

При планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса. Исследование молекулярно-генетического профиля (MSI).

Основной принцип хирургического лечения РПК – полная или частичная мезоректумэктомия, в зависимости от локализации нижнего полюса опухоли, с обязательным гистологическим контролем циркулярного края отсечения. При инвазии опухоли, по данным предоперационного МРТ, мезоректальной фасции, показано выполнение экстрафасциальной диссекции с целью достижения негативного циркулярного края отсечения. Операции могут быть выполнены как открытым так и лапароскопическим способом.

Второй важный принцип – сохранение сфинктерного аппарата. С этой целью, в зависимости от локализации, выполняются операции:

чрезбрюшная резекция прямой кишки;

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

интерсфинктерная резекция прямой кишки (при отсутствии инвазии опухоли в соседние органы и структуры таза, леваторы таза и наружный сфинктер, а также с возможностью достижения дистального края отсечения не менее 1 см на нефиксированном препарате).

В случае формирования наданального (низкого) анастомоза после проведения неоадьювантной терапии, возможно формирование превентивной стомы с целью снижения риска несостоятельности межкишечного анастомоза.

В случае инвазии опухоли в леваторы таза и наружный сфинктер, а также в связи с невозможностью достижения дистального края отсечения 1 см и более на нефиксированном препарате, показано выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Показанием к этому вмешательству может служить также полная анальная инконтиненция при низколокализованном раке.

Резекция прямой кишки по Гартману является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли) и декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием пациента.

Если операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется радикальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую трансверзостому, а не сигмостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

При распространении опухоли прямой кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

11.4.2. Лучевая терапия как компонент комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки показана, если опухоль распространяется за пределы мышечной оболочки кишечной стенки и/или при имеющихся метастазах в регионарных лимфатических узлах.

Рекомендуется использовать 3D конформную лучевую терапию, лучевую терапию с модуляцией интенсивности дозы излучения.

В объем облучения должны входить края опухоли, крестцовые и внутренние подвздошные лимфатические узлы (при стадии Т4 также и наружные подвздошные ЛУ).

Границы поля облучения таза (заднепереднее поле): верхняя – L5–S1; нижняя – на 3 см ниже исходного положения опухоли или нижнего запирающего отверстия, в зависимости от того, что расположено ниже; боковая – на 1,5 см снаружи от верхней апертуры таза.

Границы поля облучения таза (боковые поля): задняя – позади крестца; передняя – позади лобового симфиза при стадии Т3 или спереди от симфиза при стадии Т4.

Следует избегать облучения кожи спины, за исключением состояния после брюшно-промежностной резекции, при которой рубец в области промежности следует включить в объем облучения.

Буст – облучение ложа опухоли: верхний, нижний и передний край – опухоль плюс 2–3 см; задний край поля должен включать область крестца.

При раке прямой кишки, распространяющимся до зубчатой линии, в зоне риска находятся паховые лимфатические узлы, в таком случае назначают лучевую терапию с модулированной интенсивностью для снижения дозы облучения половых органов.

Ограничение по дозам облучения:

Тонкая кишка: 45–50 Гр.

Головка и шейка бедренной кости: 42 Гр.

Мочевой пузырь: 65 Гр.

Прямая кишка: 60 Гр.

11.4.2.1. Лучевую терапию проводят в предоперационном периоде по следующим схемам:

С подведением к первичному очагу суммарной дозы 25 Гр крупными фракциями по 5 Гр, что по радиобиологическому эффекту эквивалентно дозе 40 Гр в режиме классического фракционирования. Хирургическое вмешательство проводят не позднее 3-х суток после окончания лучевой терапии. Данная схема показана пациентам со стадией Т3, установленной по данным МРТ или УЗ – исследований.

Для резектабельных опухолей подводится СОД 45 Гр РОД 1,8 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (пресакральные, внутренние подвздошные лимфоузлы; При Т4 – обязательно включение наружных подвздошных лимфоузлов) с дальнейшим бустом на опухоль +2 см СОД 5,4 Гр РОД 1,8 Гр (3 фракции). Хирургическое вмешательство проводят через 6–8 недель после окончания лучевой терапии.

11.4.2.2. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака прямой кишки на стенки таза. Лучевую терапию проводят на ложе опухоли и зону регионарного метастазирования: РОД 2 Гр СОД 50 с последующим бустом на ложе опухоли РОД 2 Гр СОД 10 Гр, Границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно.

В случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака прямой кишки на стенки таза пациентам, которым проводилась предоперационная лучевая терапия в СОД 50,4 Гр, послеоперационная лучевая терапия проводится РОД 1,8 Гр СОД 5,4–9,0 Гр (3–5 фракции) на ложе опухоли. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

11.4.2.3. При местно-распространенном раке прямой кишки, к которому относятся неподвижные или фиксированные относительно стенок таза опухоли с или без поражения регионарных лимфатических узлов, а также опухоли с прорастанием висцеральной фасции прямой кишки (по данным КТ или МРТ таза), проводится химиолучевое лечение с использованием лучевой терапии РОД 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м^2 2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течении всего курса лучевой терапии (5 недель), либо внутривенного введения 5FU+LV (флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат в разовой дозе 20 мг/м^2 в 1–5 дни и 33–39 дни), либо с использованием FOLFOX. Хирургическое лечение проводится через 6–8 недель после окончания лучевой терапии. На первом этапе в случае планирования химиолучевого лечения по показаниям возможно формирование разгрузочной колостомы.

11.4.2.4. При нерезектабельном раке прямой кишки, обусловленным врастанием опухоли в кости и стенки таза, проводят дистанционную лучевую терапию РОД 1,8–2 Гр до СОД 54–60 Гр, при наличии современного радиотерапевтического оборудования.

Возможно проведение химиолучевого лечения с использованием лучевой терапии разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м^2 2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель), либо внутривенного введения 5FU+LV (флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат в разовой дозе 20 мг/м^2 в 1–5 дни и 33–39 дни).

Через 6–8 недель консилиумом ведущих специалистов решается вопрос о резектабельности опухоли. При невозможности радикального удаления опухоли продолжают лучевую терапию до максимально переносимой дозы.

Лучевая терапия по радикальной программе проводится пациентам с раком прямой кишки в случае отказа от операции, непереносимости по функциональным показателям и т.д.

Возможно проведение сочетанной лучевой терапии в 2 этапа: 1-й этап – дистанционная лучевая терапия РОД 2 Гр до СОД 50 Гр; через 10–14 дней проводят 2-й этап: внутриспросветная лучевая терапия РОД 3 Гр до СОД 21–28 Гр.

11.4.2.5. Паллиативная лучевая терапия.

Дистанционную лучевую терапию проводят РОД 4 Гр до СОД 28 Гр (изоквивалентно 40 Гр).

11.4.3. Адьювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1-2). При II стадии заболевания компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза: уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли, возможно назначение адьювантной химиотерапии консилиумом. При II стадии заболевания компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза: уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли, возможно назначение адьювантной химиотерапии консилиумом. Пациентам с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) в опухолевой ткани назначение адьювантной терапии 5-FU нецелесообразно в связи с отсутствием преимущества в сравнении с хирургическим лечением.

11.4.4. При наличии локорегионарного рецидива опухоли показано его хирургическое удаление (R0). В случае, если предоперационная лучевая терапия ранее не проводилась, следует рассмотреть возможность и целесообразность ее проведения перед операцией. При нерезектабельности рецидивной опухоли показано химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется консилиумом врачей в составе: врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

11.5. Схемы лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки, в зависимости от стадии заболевания.

11.5.1.0 стадия

Хирургическое лечение:

эндоскопическое удаление опухоли;

трансанальное удаление опухоли.

Наблюдение.

11.5.2. I стадия

Хирургическое лечение:

трансанальное удаление опухоли.

При опухолях pT1sm1–2 (размерами до 3 см, занимающая не более 30 % окружности кишки, подвижная, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной или трансанальной эндоскопической резекции (ТЕМ), сопровождающейся полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой. При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли факторов негативного прогноза (стадия \geq pT1sm3, поражение краев резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома), выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ).

В прочих случаях (pT1sm3 или T2), выполняется стандартное хирургическое лечение (см. выше).

* Выделяют три уровня глубины подслизистой инвазии (sm1, sm2, sm3), а также три уровня распространения в латеральном направлении (sm1a, sm1b, sm1c) в поверхностном слое подслизистой основы (рисунок 11.2).

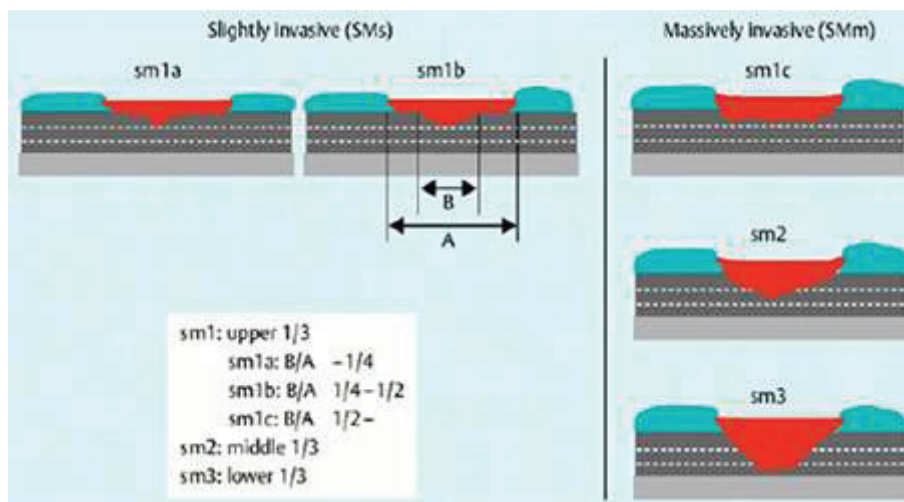


Рисунок 11.2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполипозидных опухолей

Низким риском локорегионарного метастазирования считается, если глубина инвазии не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки, и высоким – когда инвазия распространяется глубже. В другом варианте оценки выделяют три уровня глубины подслизистой инвазии: sm1 (инвазивный рост ограничен верхней третью подслизистой основы), sm2 (инвазивный рост ограничен средней третью подслизистой основы), sm3 (инвазия более двух третей подслизистой основы), Применение последнего метода ограничено, т.к. при эндоскопических операциях не всегда удаляется весь подслизистый слой, а значит его истинная толщина неизвестна. Дополнительными критериями являются опухолевое почкование (отдельные кластеры, состоящие из 5 и менее опухолевых клеток) по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

При морфологическом исследовании эндоскопически удаленных образований весь операционный материал целиком подвергается гистологическому исследованию, при этом при морфологической диссекции важно сохранять правильную гистотопографическую ориентацию и следить за перпендикулярностью срезов. Морфологическая диссекция полипов должна производиться строго через ножку полипа вдоль его оси.

Наблюдение.

11.5.3. II стадия

Предоперационная лучевая терапия.

II–III стадия при локализации рака в средне- и верхнеампулярном отделах – cT3N0-2M0 и при нижнеампулярной локализации рака прямой кишки – cT2-3N0-2M0.

Обязательным компонентом лечения является предоперационная крупнофракционная лучевая или химиолучевая терапия, что достоверно снижает число локорегионарных рецидивов, не влияя на общую выживаемость.

При проведении лучевой терапии СОД 25 Гр с РОД 5Гр, хирургическое вмешательство проводится в течение 3 дней после ее завершения (в случае невозможности выполнения операции в указанные сроки, допустимо проведение хирургического лечения через 6–8 недель после ее завершения). Проведение хирургического лечения в интервале от 3 дней до 4 недель после завершения лучевой

терапии может быть связано с повышенным риском послеоперационных осложнений и не рекомендуется.

При подозрении на вовлечение циркулярной Границы резекции (CRM) по данным предоперационной МРТ или при низколокализованных опухолях, показано проведение химиолучевой терапии: дистанционная ЛТ до СОД 50–50,4 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами.

Хирургическое вмешательство проводится через 6–8 недель после завершения химиолучевой терапии и МР-контроля.

Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

При местнораспространенных опухолях (с **T3-4bN0-2M0**) на первом этапе показано проведение химиолучевой терапии СОД 50–50,4 Гр РОД 1,8–2 Гр на фоне терапии фторпиримидинами. Хирургическое вмешательство проводится через 6–8 недель после завершения химиолучевой терапии при возможности выполнения резекции R0.

Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки:

1. капецитабин 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель).

2. внутривенное введение 5FU+LV (флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м² + кальция фолилат в разовой дозе 20 мг/м² в 1–5 дни и 33–39 дни).

3. FOLFOX.

В сравнении с послеоперационной, эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому последняя является предпочтительной. Тем не менее, в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции (R0), а при гистологическом исследовании у пациента констатировано pT3-4N0–2 или вовлечение CRM, показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии: СОД 50–50,4 Гр РОД 1,8–2 Гр на ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования (пресакральные, внутренние подвздошные лимфоузлы; При T4 – обязательно включение наружных подвздошных лимфоузлов) на фоне терапии фторпиримидинами с последующей адьювантной химиотерапией.

При опухолях верхнеампулярного отдела pT3N0 после радикально выполненного вмешательства и без отрицательных прогностических факторов (низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли), возможен отказ от проведения лучевой терапии и адьювантной химиотерапии.

Хирургическое лечение:

Открытая или лапароскопическая чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза;

Открытая или лапароскопическая брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

Открытая или лапароскопическая экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

Наблюдение.

11.5.4. III стадия

Предоперационная лучевая терапия.

Хирургическое лечение:

чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза;

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

экстирпация прямой кишки при низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

Адьювантная химиотерапия.

Наблюдение.

11.5.4.1. Адьювантное лечение должно проводиться в течение 3 месяцев. У пациентов старше 75 лет возможно проведение адьювантного лечения назначением монокимиотерапии фторпиримидинами.

11.5.4.1.1. Флуороурацил в дозе 400 мг/м² + кальция фолинат (лейковорин) в дозе 20 мг/м²; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят 5-фторурацил. Интервал между курсами 4 недели.

11.5.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни, Начало следующего курса – на 21–22-й дни от начала предыдущего.

11.5.4.1.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината), затем 46-часовая в/в инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки). Интервал между курсами – 2 недели.

11.5.4.1.4. CapeOx

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1–14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

11.5.5. IV стадия

11.5.5.1. Хирургическое лечение:

по показаниям – колостомия;

при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – циторедуктивная операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов.

11.5.5.2. Тактика лечения пациентов с метастатическим раком прямой кишки определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОБП и печени с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

11.5.5.3. Критериями резектабельности метастазов в печени являются отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70 % или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

11.5.5.4. После хирургического лечения проводится адьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

11.5.5.5. Химиотерапия с лечебной целью проводится в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

11.5.5.5.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно в 1–21-й дни, интервал между курсами 2 недели;

11.5.5.5.2. Капецитабин по 850–1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя;

11.5.5.5.3. FOLFOX

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината) затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в.

Интервал между курсами – 2 недели.

11.5.5.5.4. CapeOx

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1-й – 14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

11.5.5.5. FOLFIRI

Иринотекан 180 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят кальция фолинат),

флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после окончания инфузия иринотекана).

Затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в. Курсы – каждые 2 недели (начало очередного курса на 15-й день).

Пациентам с низким уровнем прямого(конъюгированного) билирубина при нормальном (<20 % от общего билирубина) рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов гена *UGT1A1* (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1, полипептид 1A) для оценки риска развития токсических проявлений (нейтропения, диарея, рвота) на фоне приема иринотекана. В случае выявления гомозиготного генотипа *UGT1A1**28/*28 (синдром Жильбера) рекомендуется уменьшение стартовой дозы препарата.

11.5.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метасинхронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3-х курсов ПХТ. После проведения 3-х курсов проводится оценка эффекта путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

11.5.5.7. В схемы химиотерапии при метастатическом раке могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF): (бевацизумаб) и эпидермального фактора роста (EGFR), (цетуксимаб или панитумумаб) при отсутствии мутаций во 2, 3 и 4 экзонах генов KRAS/NRAS.

В случаях химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) или у пациентов, которым не показана химиотерапия фторпиримидиновыми лекарственными средствами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального (VEGF) и эпидермального факторов роста (EGFR) при диком типе KRAS, применение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни. Назначается регорафениб решением мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуемая доза препарата составляет 160 мг (по 4 таблетки) внутрь один раз в день в течение 3 недель терапии с последующим перерывом в приеме таблеток в течение одной недели. Цикл терапии составляет 4 недели.

11.5.5.8. Симптоматическое лечение.

11.6. Наблюдение, сроки и объем обследования

11.6.1. Режим наблюдения:

первый–второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

третий–пятый – 1 раз в год.

11.6.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (РЭА):

первый–второй годы – 1 раз в 3 мес., третий–пятый – 1 раз в год;

колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метасинхронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В случае стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов толстой кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

Рентгенография легких – 1 раз в год (компьютерная томография органов Грудной клетки – по показаниям);

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства и таза (компьютерная томография органов брюшной полости и таза – по показаниям): первый – второй годы – 1 раз в 6 мес., в последующие годы (третий – пятый) – 1 раз в год;

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия ППВ, С, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

другие методы исследования и консультации специалистов по показаниям.

ГЛАВА 12 РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА И ПЕРИАНАЛЬНОЙ КОЖИ (С 21; С 44.5)

Таблица 12.1

Основные статистические показатели С21

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	36	77
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,4	0,8
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,3	9,2
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	63,1	60,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	21,1	21,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,5	9,2
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	38,0	29,6
Умерло от злокачественных новообразований	28	39
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,3	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	75,0	50,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	220	333
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	46,8	37,8

Анальный канал расположен между прямой кишкой и кожей перианальной области (до соединения с покрытой волосом кожей). Он выстлан слизистой оболочкой, которая покрывает внутренний сфинктер, включая переходный эпителий и зубчатую линию.

Опухоли края ануса и перианальной кожи в Границах 5,0 см от края ануса (С 44.5) теперь классифицируются вместе с карциномами анального канала.

12.1. Гистологическая классификация (согласно ВОЗ 2010).

12.1.1. Эпителиальные опухоли:

12.1.2. Предзлокачественные поражения.

Анальная интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), low grade 8077/0

Анальная интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), high grade 8077/2

Болезнь Боуэна

Перианальная плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия

Болезнь Педжета

8542/3

12.1.3. Карцинома

плоскоклеточный рак

8070/3

веррукозная карцинома

8051/3

недифференцированная карцинома

8020/3

аденокарцинома	8140/3
муцинозная аденокарцинома	8480/3
12.1.4. Нейроэндокринные опухоли.	
12.1.5. Мезенхимальные опухоли.	
12.1.6. Вторичные опухоли.	
Среди опухолей анального канала плоскоклеточный рак составляет более 80 %.	

12.2. Классификация TNM (8-е издание, 2016 год).

Настоящая классификация применима только к карциномам. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания и разделение случаев по гистологическому типу.

Ниже указаны процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные полученные при операции;

категория N – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции;

категория M – физикальное исследование, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

12.2.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ, болезнь Боуэна, сквамозное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности (HSIL), анальная интраэпителиальная неоплазия II–III (AIN II–III)

T1 – опухоль до 2-х см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль более 2-х см, но не больше 5 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T4 – опухоль любого размера поражает прилегающий(е) орган(ы), напр., влагалище, уретру, мочевого пузырь.

Примечание.

Опухоль с непосредственным распространением только на ректальную стенку, кожу перианальной области, подкожную ткань или мышцу(ы) сфинктера не классифицируется как T4.

12.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

K регионарным лимфоузлам относятся мезоректальные, внутренние и наружные подвздошные, паховые.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N1 – метастазы в регионарном лимфатическом узле (x).

N1a – метастазы в паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфатических узлах.

N1b – метастазы в наружных подвздошных лимфатических узлах.

N1c – метастазы в наружных подвздошных лимфатических узлах и паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфатических узлах.

12.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – имеются отделенные метастазы.

12.2.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии мезоректальной/тазовой лимфаденэктомии должно включать 12 или больше лимфатических узлов, а после паховой лимфаденэктомии – должно быть основано на исследовании 6 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество не соответствует требованиям, то случай классифицируется как pN0.

12.2.5. Группировка по стадиям (таблица 12.2).

Таблица 12.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T1,2	N1	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
Стадия IIIС	T3,4	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1

12.2.6. Прогностические факторы для рака анального канала (таблица 12.3).

Таблица 12.3

Прогностические факторы для выживаемости при раке анального канала

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Не связанные с пациентом и опухолью
Важнейшие	T категория N категория M категория	Возраст Мужской пол	Курение Социальная дезадаптация
Дополнительные	Кожная язва Вовлечение сфинктера Первичная опухоль >5,0 см	Иммуносупрессия Длительный прием кортикостероидов ВИЧ	
Новые и перспективные	Squamous cell carcinoma antigen (SCCAg)	Наличие HSV (herpes simplex virus) Уровень гемоглобина	

12.3. Диагностические мероприятия.

12.3.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – K, Na, Cl (по показаниям));
опухолевые маркеры **SCCAg** (антиген плоскоклеточной карциномы);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки;
ЭКГ.

12.3.2. Другие исследования:

Сбор анамнеза и физикальный осмотр (включает осмотр кожи перианальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов, гинекологический осмотр);
Ректоскопия (аноскопия) или колоноскопия с биопсией опухоли;
МРТ таза (на данных МРТ производится стадирование по TNM);
рентгенография органов Грудной клетки либо МСКТ органов Грудной клетки;
ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, трансректальное, паховых областей, либо МСКТ с в/в усилением;
пункционная (или эксцизионная) биопсия паховых лимфоузлов (при подозрении на метастатическое их поражение);

остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета; другие исследования (гастроскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) по показаниям.

12.4. Общие принципы лечения.

При лечении плоскоклеточного рака анального канала лечебным стандартом является химиолучевая терапия с использованием комбинации цисплатина и флуороурацила. При наличии противопоказаний к проведению химиотерапии проводится лучевая терапия.

Хирургическое лечение применяется при лечении начальных форм рака анального канала, при наличии противопоказаний к химиолучевому лечению, а также в случаях наличия остаточной опухоли или рецидива заболевания (подтвержденной гистологически).

Лечение опухолей, соответствующих T2-4N1 и T1N1, начинают с двух-трех курсов полихимиотерапии (цисплатин, флуороурацил). В случае регрессии опухоли менее 50 % после 2-х курсов дальнейшее лекарственное лечение нецелесообразно и показана лучевая терапия. Не позднее 3-х недель после окончания курсов химиотерапии проводится лучевая терапия в СОД не менее 50 Гр.

При наличии резидуальной опухоли (подтвержденной гистологически) после окончания полного курса химиолучевого лечения предлагается операция, вопрос об объеме которой решается индивидуально (местное иссечение опухоли, экстирпация прямой кишки, лимфаденэктомия).

Оценка эффекта лечения должна производиться не ранее чем через 12 недель после завершения химиолучевой терапии. При наличии остаточной опухоли без признаков прогрессирования болезни решение о хирургическом лечении принимается в соответствии с критериями постановки диагноза рецидива/продолженного роста рака анального канала и кожи перианальной области (см. пункт 12.7).

При раке анального канала, соответствующем Tis N0 и T1 N0 лечение следует начинать с хирургического – иссечение опухоли.

12.4.1. Химиотерапия.

Химиотерапия состоит из двух – либо трех идентичных курсов с трехнедельными перерывами между ними.

Каждый блок включает:

1-й день: цисплатин в дозе 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией.

1–5-й день: флуороурацил в дозе 750 мг/м² /сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

12.4.2. Методика лучевого лечения.

При проведении лучевой терапии положение пациента – на спине со специальными подставками для иммобилизации ног. По возможности, лечение проводят при наполненном мочевом пузыре для минимизации токсичности тонкой кишки.

Лучевая терапия проводится РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр за 17 фракций при отсутствии поражения паховых лимфоузлов на весь таз с верхней Границей L5/S1, нижней – на 2,5 см ниже заднего прохода и опухоли. В объем облучения включается первичная опухоль, макроскопически увеличенные лимфоузлы, внутренние/внешние подвздошные лимфоузлы, паховые лимфоузлы. При поражении паховых лимфоузлов – РОД 1,8 Гр СОД 36 Гр на вышеуказанный объем.

Затем верхняя Граница переносится до крестцово-подвздошного сочленения и подводится РОД 1,8 Гр СОД 9–14,4 Гр (до СОД 45 Гр).

Для пациентов с T3-4, с метастатическими пораженными лимфоузлами или для пациентов с T2 и наличием резидуальной опухоли после подведения СОД 45 Гр рекомендуется подведение boost в СОД 9-14 Гр РОД 1,8–2 Гр за фракцию. Буст на первичную опухоль + 2–2,5 см и пораженные тазовые лимфоузлы. За весь курс лечения

общая СОД на первичную опухоль составляет 55–59 Гр в течение 6–7,5 недель, на пораженные паховые лимфоузлы – до СОД 55–59 Гр:

Вторая схема лечения:

I этап – облучение малого таза дистанционным методом до СОД 45 Гр и РОД 1,8–2 Гр (смотри методику выше), II этап – локальное облучение методом брахитерапии (при брахитерапии высокой мощности дозы до СОД 5–10 Гр, РОД не должна превышать 4 Гр, при использовании брахитерапии низкой мощности дозы (или пульсирующей) СОД должна составлять 15–20 Гр). Рекомендуется ежедневное фракционирование дозы с интервалом между фракциями не менее 6 часов. Перерыв между этапами не должен быть более 3 недель.

Предпочтительно использовать конформную лучевую терапию с использованием 3D планирования либо лучевую терапию с интенсивной модуляцией дозы.

Ограничение по дозам:

Тонкая кишка: максимальная поглощенная доза 45–50 Гр.

Вульва/половой член: максимальная доза 25 Гр.

Шейка бедренной кости: 45 Гр.

12.5. Схемы лечения пациентов плоскоклеточным раком анального канала в зависимости от стадии заболевания.

12.5.1.0 стадия.

Хирургическое лечение – иссечение опухоли.

В эту Группу входят пациенты с анальной интраэпителиальной неоплазией II–III, интраэпителиальной аденокарциномой (болезнь Пэджета), интраэпителиальным плоскоклеточным раком (болезнь Боуэна). При рецидивах/продолженном росте данных образований без изменения глубины инвазии и гистологической формы должен быть рассмотрен вопрос о возможности повторного местного иссечения опухоли.

Наблюдение.

12.5.2. I стадия.

Хирургическое лечение – иссечение опухоли.

Иссечение опухоли при раке анального канала и кожи перианальной области возможно при следующих условиях: возможность достижения Границы резекции на расстоянии не менее 1 см от края опухоли, высокая степень дифференцировки опухоли и отсутствие инвазии сфинктерного аппарата. При невозможности соблюдения указанных выше критериев, показано проведение химиолучевого лечения.

Наблюдение.

12.5.3. II стадия, III стадия.

Химиолучевое лечение.

Хирургическое лечение проводится при неэффективности химиолучевого лечения, в случаях массивных кровотечений, связанных с опухолевым процессом, а также у пациентов, которым лучевая терапия абсолютно противопоказана (например, облучение области малого таза в анамнезе). В отдельных случаях по решению мультидисциплинарной комиссии возможно проведение хирургического лечения при T2-опухолях кожи перианальной области без инвазии сфинктерного аппарата.

Объем операции при плоскоклеточном раке анального канала или кожи перианальной области с инвазией сфинктерного аппарата – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Объем операции при раке кожи перианальной области без инвазии сфинктерного аппарата – местное иссечение.

Наблюдение.

12.5.4. IV стадия.

Химиолучевое лечение

По показаниям – колостомия.

Симптоматическое лечение.

12.5.5. Рецидивы и метастазы рака анального канала

При наличии рецидива рака анального канала в зоне первичной опухоли или в мезоректальной клетчатке проводится хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При развитии метастазов только в паховые лимфатические узлы выполняется операция Дюкена на стороне поражения.

При развитии метастазов только в тазовые лимфатические узлы выполняется тазово-подвздошная лимфодиссекция.

При невозможности удаления рецидива или метастазов при компенсированном состоянии пациента показана химиотерапия.

12.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.

12.6.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно 1 раз в год.

12.6.2. Объем обследования:

Обязательное обследование:

пальцевое исследование прямой кишки;

аноскопия;

пальпация паховых областей;

гинекологический осмотр для женщин;

УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;

МРТ малого таза;

рентгенография органов Грудной клетки.

Дополнительное обследование (назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования):

маркер **SCCAg**;

МСКТ Грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;

ТрУЗИ прямой кишки;

ректоскопия + биопсия.

12.7. Критерии постановки диагноза рецидива/продолженного роста рака анального канала и кожи перианальной области.

Морфологическая верификация опухоли или рост остаточной опухоли при проведении двух последовательных МРТ малого таза/эндоректального УЗИ с интервалом 4 недели, или сочетание данных МРТ малого таза и эндоректального УЗИ с решением мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли.

ГЛАВА 13 ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (С22.0)

Таблица 13.1

Основные статистические показатели С22.0

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	396	483
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	4,2	5,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	3,4	3,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	12,2	9,1
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	57,6	45,0

Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	26,8	42,8
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	73,4	67,4
Умерло от злокачественных новообразований	317	358
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,3	3,8
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	78,6	74,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	411	518
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	27,0	28,2

13.1. Гистологическая классификация.

Рекомендуется руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени ВОЗ 2000 года.

13.1.1. Гепатоцеллюлярная карцинома (печеночно-клеточная карцинома);

13.1.2. Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярной карциномы;

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой распространенной нозологической формой в структуре первичных злокачественных опухолей печени.

13.1.3. Гистологическая классификация злокачественных опухолей печени ВОЗ 2000 года включает эпителиальные, неэпителиальные и опухоли различного происхождения.

Эпителиальные злокачественные опухоли:

8170 /3 гепатоцеллюлярная карцинома;

8160 /3 интрапеченочная холангиокарцинома (карцинома периферических желчных протоков);

8161 /3 цистаденокарцинома желчных протоков;

8180 /3 сочетанная гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома;

8970 /3 гепатобластома;

8020 /3 недифференцированная карцинома.

Неэпителиальные злокачественные опухоли:

9133 /1 эпителиоидная гемангиоэндотелиома;

9120 /3 ангиосаркома;

8991 /3 эмбриональная саркома (недифференцированная саркома);

8900 /3 рабдомиосаркома.

Опухоли различного происхождения:

8815 /0 одиночная фиброзная опухоль;

9080 /1 тератома;

9071 /3 опухоли желточного мешка (опухоли эндодермального синуса);

8980 /3 карциносаркома;

9140 /3 Капоши саркома;

8963 /3 рабдоидные опухоли.

13.1.4. Цитологические типы печеночно-клеточного рака следующие: светлоклеточный;

веретенноклеточный;

плеоморфный;

с остеокластоподобными клетками.

13.1.5. Редко встречаются лимфоэпителиомоподобный гепатоцеллюлярный рак, рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Вышеперечисленные гистологические и клеточные характеристики необходимо учитывать в процессе диагностики и дифференциальной диагностики.

13.2. Степень злокачественности гепатоцеллюлярного рака определяют по системе Edmondson, Steiner (основано на сравнении опухолевой ткани с тканью нормальной печени):

GX – степень злокачественности не может быть определена;

GI – высокая степень дифференцировки (опухолевые клетки практически не отличаются от гиперплазированных гепатоцитов, злокачественный характер процесса устанавливается по наличию инвазивного роста);

GII – умеренная степень дифференцировки (клетки напоминают нормальные гепатоциты, но с более крупными и гиперхромными ядрами, в просвете ацинусов содержится желчь);

GIII – низкая степень дифференцировки (опухолевые клетки имеют крупные гиперхромные ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, цитоплазма зернистая, желчных пигментов нет, рост отдельных клеток в сосудистых пространствах);

GIV – недифференцированная/анapластическая карцинома (резкая гиперхромазия ядер, диффузный рост, очаговое веретенчатое/мелкоклеточное строение). Метастазы карциномы редко развиваются в «цирротической» печени, на фоне цирроза развиваются первичные опухоли.

13.3. Классификация TNM (8-е издание, 2017 год).

13.3.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – одиночная опухоль $\leq 2,0$ см или $> 2,0$ см без сосудистой инвазии

T1a – одиночная опухоль $\leq 2,0$ см

T1b – одиночная опухоль $> 2,0$ см без сосудистой инвазии

T2 – одиночная опухоль $> 2,0$ см с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см

T3 – множественные опухоли, как минимум одна из которых > 5 см

T4 – одиночная или множественные опухоли любого размера с инвазией крупных ветвей воротной или печеночных вен, или инвазией в соседние органы, исключая желчный пузырь, или прорастание висцеральной брюшины

13.3.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – есть поражение регионарных л/у (л/у ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии)

13.3.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

13.3.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT, pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании не менее 3-х лимфатических узлов. Группировка по стадиям отражена в таблице 13.1.

Таблица 13.2

Группировка по стадиям

Стадия	T
Стадия Ia	T1aN0M0
Стадия Ib	T1bN0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия IIIA	T3N0M0
Стадия IIIB	T4N0M0
Стадия IVA	любая TN1M0
Стадия IVB	любая T любая NM1

13.4. Другие классификации.

13.4.1. Для определения тактики лечения TNM стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени и, в частности, цирроза печени у большинства пациентов ГЦР. Общеизвестная классификация Child-Pugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (таблица 13.2).

Таблица 13.3

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child-Pugh

Параметр	количество баллов		
	1	2	3
асцит	отсутствует	незначительный	умеренный
билирубин, мг/дл	≤ 2	2–3	> 3
альбумин, г/дл	$> 3,5$	2,8–3,5	$< 2,8$
протромбиновое время: секунды до реакции	1–3	4–6	> 6
МНО	$< 1,8$	1,8–2,3	$> 2,3$
энцефалопатия	нет	грейд 1–2	грейд 3–4

Интерпретация:

5–6 баллов – А класс (легко компенсированное заболевание),

7–9 баллов – Б класс (значительные нарушения функции)

10–15 баллов – класс С (декомпенсированное заболевание).

13.5. Группы риска и сроки наблюдения.

К Группе повышенного риска ГЦР относятся пациенты с циррозом печени любой этиологии, история заболевания гепатитом Б без цирроза. С целью выявления раннего рака проводится УЗИ органов брюшной полости и определение уровня АФП с интервалом в 6–12 месяцев.

13.6. Диагностические мероприятия.

13.6.1. Оценка клинического статуса пациента (КСП)

13.6.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации) (по показаниям);

выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), а также антител к вирусам гепатита В и С;

качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита В/С. В случае положительного результата – использование методик количественного определения вирусов, определение антител к вирусам, антигенам (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, альбумин, электролиты – К, Na, Ca, Cl);

опухолевые маркеры (АФП);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

13.6.3. Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика:

ЭКГ;

Компьютерная томография органов Грудной клетки;

эзофагогастродуоденоскопия;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сосудов печени и нижней полой вены;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

биопсия опухоли и печени (степень фиброза), цитологическое и гистологическое исследование материала (при АФП>400 или при росте АФП в динамике у пациентов в Группе риска при визуализации очаговых образованиях и типичной картине ГЦР при компьютерной томографии биопсия печени не проводится).

13.6.4. По показаниям:

волюмометрия печени, опухоли и остающейся паренхимы печени по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

МРТ с внутривенным контрастированием;

ангиографическое исследование печени;

колоноскопия, ирригоскопия (по показаниям);

гепатосцинтиграфия.

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса, сцинтиграфия костей скелета, ФДГ ПЭТ-КТ. Допустимо также выполнение лапароскопии и/или диагностической лапаротомии.

13.7. Общие принципы лечения.

Лечение каждого пациента ГЦР определяется консилиумом с участием хирурга, интервенционного радиолога, химиотерапевта, радиолога, терапевта. Тактика лечения пациентов ГЦР зависит от наличия или отсутствия цирроза печени, распространенности болезни, характера роста опухоли, функциональных резервов печени, а также КСП. Возможные варианты лечения включают хирургическое лечение (резекцию печени и ОТП), рентгеноэндоваскулярные и абляционные методики, лучевую и цитостатическую терапию.

Для определения тактики и прогнозирования результатов лечения целесообразно помимо TNM стадирования и классификации Child-Pugh руководствоваться единственной обоснованной внешней валидизацией прогностической моделью АЛБИ. В разработанной на основании анализа результатов лечения пациентов с ГЦР на фоне цирроза модели учитываются только два показателя: концентрация в крови альбумина в г/л и билирубина в ммоль/л. Интегрированный показатель вычисляется по формуле: Показатель = $(\log_{10} \text{билирубин} \times 0.66) + (\text{альбумин} \times -0.085)$. Прогностическая модель АЛБИ включает три диапазона интегрированного показателя, в зависимости от чего общая выживаемость пациентов статистически значимо различается (таблица 13.3).

Таблица 13.4

Прогностическая модель АЛБИ

Показатель АЛБИ	Грейд	Медиана общей выживаемости при хирургическом лечении, мес.	Медиана общей выживаемости при системной терапии*, мес.
$\leq -2,6$	A1	85,6	12,7
$-2,6 > \geq -1,39$	A2	46,5	7,2
$> -1,39$	A3	15,5	3,6

* Выживаемость пациентов с нерезектабельными или рецидивными опухолями по результатам клинических испытаний с использованием сорафениба.

13.7.1. Хирургическое лечение.

13.7.1.1. Резекция печени.

Основным методом лечения пациентов с резектабельным ГЦР и КСП 0-1 является хирургический. При ограниченных резервах печени последовательное применение ХЭПА

и через 3–6 недель предоперационной эмболизации воротной вены (ПЭВВ) с целью увеличения объема остающейся части печени позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и объем кровопотери. Вариантом хирургического лечения при ограниченных резервах печени может быть выполнение операции в 2 этапа. При циррозе печени объем остающейся печени должен быть не менее 40 %. В данном случае при ХЭПА эмболизационная смесь вводится селективно или суперселективно.

При отсутствии цирроза печени при I–III стадиях опухоли выполняется операция в объеме анатомической резекции печени (лобэктомии, гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии), с лимфодиссекцией печеночно-двенадцатиперстной связки. Предпочтительнее передний доступ при обширных резекциях. Показано проведение интраоперационного УЗИ. Резекцию считают R0 при краях отсечения печени без опухолевого роста. При небольших единичных поверхностно расположенных опухолях возможно проведение неанатомических резекций печени.

Возможно комбинированное применение: резекция печени + радиочастотная абляция (РЧА) опухоли.

Синдром портальной гипертензии является ограничением для хирургического лечения пациентов ГЦР на фоне цирроза Child-Pugh A.

Диагноз синдрома портальной гипертензии (ПГ) может быть установлен на основании клинических данных о наличии цирроза и проявлений ПГ. Однако у взрослых необходимо проведение дополнительного обследования для подтверждения ПГ.

Градиент давления в печеночных венах (HVPG) является точным методом, позволяющим подтвердить и определить степень ПГ. HVPG – это разница давления в печеночной вене после окклюзии (WHVP) и свободным давлением в печеночной вене (FHVP, 0–1 мм. рт. ст.). Классификация ПГ представлена в таблице 13.4.

Таблица 13.5

Классификация ПГ

HVPG, мм.рт.ст.	Значение	Возможные события
1–5	норма	нет
6–9	Легкая степень	нет
≥10	Клинически значимая портальная гипертензия	Декомпенсация компенсированного цирроза после хирургического лечения

При показателе HVPG ≥ 10 мм.рт.ст. возникает высокий риск декомпенсации компенсированного цирроза после хирургического лечения. При резектабельной опухоли на фоне цирроза Child-Pugh A (исключительных случаях при циррозе Child-Pugh B) и подозрении на наличие синдрома портальной гипертензии и технических возможностях показано измерение HVPG.

К критериям нерезектабельности относятся наличие цирроза Child-Pugh B-C, уни и/или билобарное поражение с невозможностью сохранить более 40 % паренхимы печени. При инвазии сосудов ворот печени и НПВ с или без тромбообразования; наличии региональных и отдаленных метастазов; инвазии соседних структур и/или органов, исключая желчный пузырь, решение вопроса о хирургическом лечении принимается в каждом случае индивидуально.

13.7.1.2. ОТП.

Показаниями для ОТП у пациентов ГЦР на фоне цирроза являются Миланские критерии (одиночная опухоль ≤ 5 см, 2 или 3 опухоли ≤ 3 см, отсутствие сосудистой инвазии). Очередность пациентов на ОТП определяется согласно формуле Model for End-stage Liver Disease (MELD) с учетом вида цирроза печени.

MELD = 3,8 [уровень билирубина крови (мг/дл)] + 11,2[МНО] + 9,6[уровень креатинина крови (мг/дл)] + 6,4[этиология: 0 при холестатическом или алкогольном циррозе, 1 при циррозе другой этиологии]. ОТП проводится пациентам при формуле MELD < 20, что обусловлено различиями в прогнозе после ОТП.

13.7.2. Адьювантная терапия.

Эффективных схем адьювантной терапии после хирургического лечения нет.

13.7.3. Аблационные методики.

Показаниями для аблации является размер опухолевого узла до 5 см и количество не более 4. Аблация проводится под ультразвуковым, компьютерным, лапароскопическим контролем или при лапаротомии. Эффект аблации считают полным при достижении 100 % некроза опухоли по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ с контрастированием. Исследования выполняются на первой неделе и через 1 месяц после процедуры, в дальнейшем через 3 месяца, через 6 месяцев, через 1 год и далее ежегодно.

Такие же показания для чрескожной этаноловой инъекции (ЧЭИ). В опухолевый узел вводится 10–20 мл 96 % этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50 % уксусная кислота. Как самостоятельный метод паллиативного лечения может применяться криодеструкция.

13.7.4. Лучевая терапия.

Лучевая терапия может использоваться с паллиативной целью у пациентов с нерезектабельной опухолью или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия. Лучевая терапия должна проводиться в условиях 3D планирования, IMRT или VMAT в режиме классического фракционирования. При этом подведенная СОД зависит от объема облучения печени (таблица 13.5).

Таблица 13.6

Зависимость дозы от объема опухоли

Объем печени, %	Доза облучения, Гр
100	30–33
70	42
50	52
30	70

При размерах опухолевых узлов до 6 см и их числом не более 3 возможно проведение стереотаксического облучения при наличии необходимого радиологического оборудования.

13.7.5. Системная цитостатическая терапия ГЦР.

При наличии отдаленных нерезектабельных метастазах и/или нерезектабельной опухоли и невозможности использования методов локального воздействия используется системная противоопухолевая терапия.

Сорафениб 400 мг внутрь 2 раза в день. Терапия до прогрессирования или развития осложнений.

Регорафениб 160 мг внутрь 1 раз в день в первые 21 день 28 дневного цикла, интервал 7 дней. Терапия до прогрессирования или развития осложнений.

13.7.6. Паллиативное лечение.

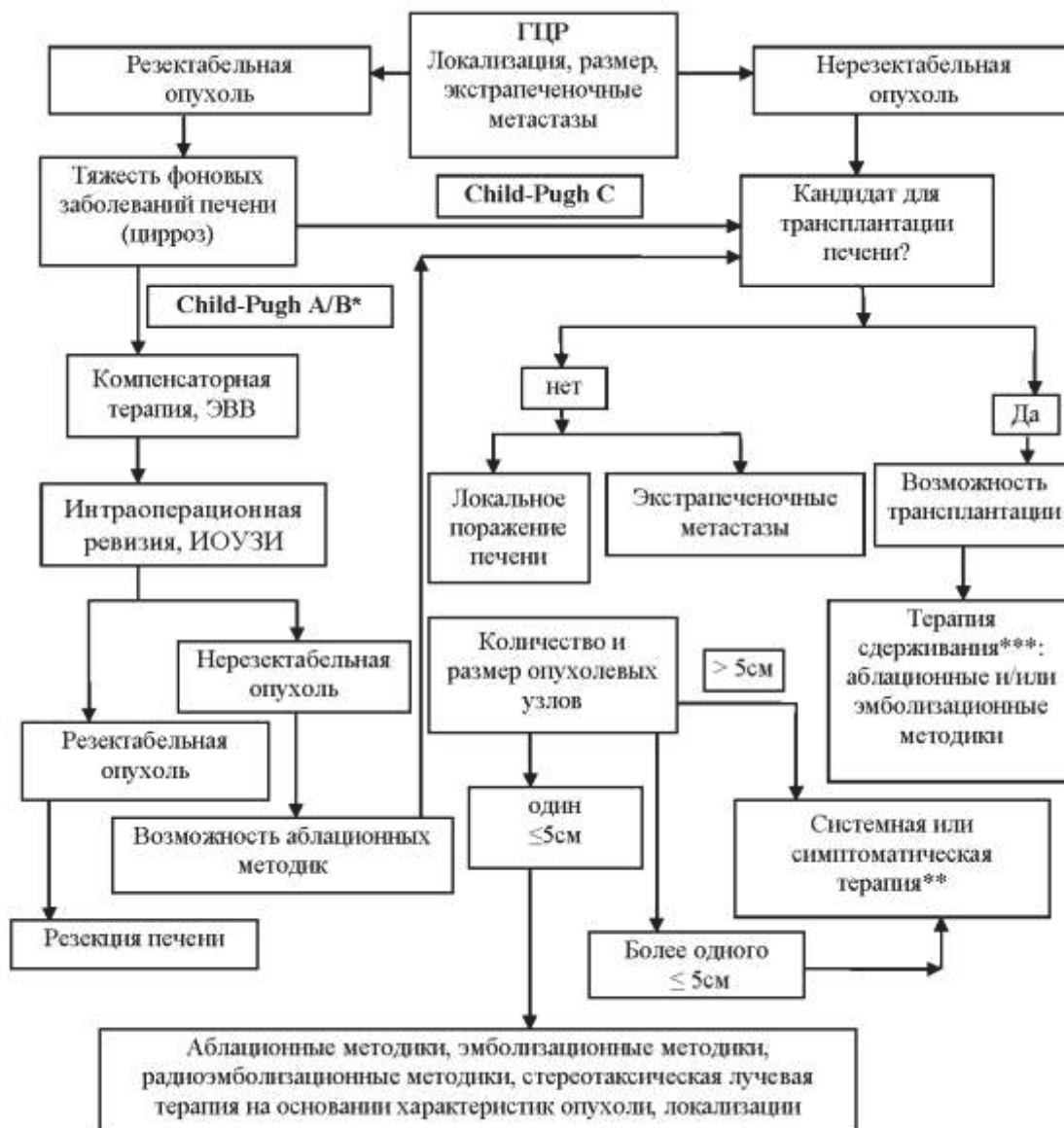
ХЭПА применяется как самостоятельный метод паллиативного лечения. Проводится при нерезектабельных опухолях, а также как метод терапии сдерживания при планировании ОТП. В качестве терапии сдерживания возможно сочетание ХЭПА и аблации.

Ограниченное применение ХЭПА при многоузловом билобарном раке, при экстрапеченочных метастазах.

При тромбозе воротной вены и при наличии артерио-портального шунта возможно проведение только суперселективной ХЭПА.

13.7.7. Резюме по лечению

Алгоритм лечения пациентов ГЦР представлен на рисунке 13.1.



ЭВВ – эмболизация воротной вены;

ИОУЗИ – интраоперационное УЗИ;

* – Резекции печени при циррозе Child-Pugh B выполняются только малого объема (неанатомическая резекция) и очень узкого контингента пациентов;

** – системная терапия в рамках клинических испытаний (исследований) или сорафениб;

*** – проводится, если пациент не подходит под Миланские критерии с целью уменьшения размеров опухоли;

Рисунок 13.1 – Алгоритм лечения пациентов ГЦР

13.8. Тактика при прогрессировании.

При возникновении новых очагов ГЦР в печени или внепеченочных метастазах рассматривается возможность хирургического лечения в объеме R0. Критерии резектабельности и функциональной переносимости те же, что и при первичной опухоли с учетом выполненного ранее хирургического вмешательства. Тактика определяется консилиумом смежных специалистов. При нерезектабельности или функциональной непереносимости рассматривается вопрос о вариантах паллиативного лечения (рентгено-эндovasкулярные вмешательства, абляционные методики, лучевая терапия, системная цитостатическая терапия, симптоматическая терапия).

13.9. Наблюдение, сроки и объем обследования.

13.9.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;
в последующем, пожизненно – 1 раз в год.
после ОТП в течение первых 6-ти месяцев наблюдение ежемесячно с консультацией в центре трансплантации.

13.9.2. Объем обследования:

онкомаркер (АФП);

КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием;

По показаниям:

Компьютерная томография органов Грудной клетки;

эзофагогастродуоденоскопия;

ангиография;

МРТА органов брюшной полости;

сцинтиграфия костей скелета;

ФДГ ПЭТ-КТ.

ГЛАВА 14

ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (С22.1, С23-С24)

В структуре злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта на долю холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) приходится всего 3 %.

Прогноз ХЦР неблагоприятный. При выполнении паллиативных желчеотводящих операций, эндобилиарном дренировании и стентировании, а также изолированной химио- и лучевой терапии продолжительность жизни пациентов не превышает 3–16 месяцев. При условии радикального лечения общая пятилетняя выживаемость пациентов при раке желчного пузыря (РЖП) составляет 5–10 % и 10–40 % при ХЦР.

РАК ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С22.1)

В течение последних 5 лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком внутривисеченочных желчных протоков увеличилось: с 38 в 2010 году до 93 в 2015 г.

В 2015 году зарегистрировано 46 новых случаев заболевания раком этой локализации среди мужчин и 47 – среди женщин. У 1 пациента (1,1 %) установлена I стадия заболевания, у 14 (15,1 %) – II, у 18 (19,4 %) – III стадия, у 51 (54,8 %) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости в 2015 году для всего населения республики составил $1,0^{0/0000}$, для мужчин – $1,0^{0/0000}$, для женщин – $0,9^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,5^{0/0000}$, $0,7^{0/0000}$, $0,4^{0/0000}$ соответственно.

На конец 2015 года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 90 пациентов, из них прожили 5 и более лет 9 (10 %) человек.

В 2015 году умерло 68 пациентов раком этой локализации (36 мужчин и 32 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $0,7^{0/0000}$, $0,8^{0/0000}$ – у мужчин и $0,6^{0/0000}$ – у женщин, а стандартизованный – $0,4^{0/0000}$, $0,6^{0/0000}$, $0,3^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения в 2015 году составила 63,2 %.

РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (С23)

За последние десять лет в Республике Беларусь злокачественными опухолями желчного пузыря ежегодно заболевало от 100 до 120 человек.

В 2015 году зарегистрировано 118 новых случаев заболевания раком этой локализации: 32 – среди мужчин и 86 – среди женщин. У 10 пациентов (8,5 %) установлена I стадия заболевания, у 10 (8,5 %) – II, у 35 (29,2 %) – III стадия, у 54 (45,8 %) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости РЖП для всего населения республики составил 1,2⁰/0000, для мужчин – 0,7⁰/0000, для женщин – 1,7⁰/0000. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,6⁰/0000, 0,5⁰/0000, 0,7⁰/0000 соответственно.

На конец 2015 года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 177 человек, из них прожили 5 и более лет 63 (35,6 %).

В 2015 году умерло 92 пациента РЖП (22 мужчины и 70 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 1,0⁰/0000, 0,5⁰/0000 – у мужчин и 1,4⁰/0000 – у женщин, а стандартизованный – 0,5⁰/0000, 0,4⁰/0000, 0,6⁰/0000 соответственно.

РАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С24)

Таблица 14.1

Основные статистические показатели С24

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	278	371
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	2,9	3,9
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	19,7	11,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	39,3	25,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,1	32,3
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18,9	30,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	58,8	59,4
Умерло от злокачественных новообразований	195	275
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	2,1	2,9
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	72,4	74,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	479	573
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	35,3	34,6

14.1. Гистологическая классификация.

90 % ХЦР составляют аденокарциномы и 10 % – плоскоклеточная карцинома. Аденокарциному разделяют на нодулярную, склерозирующую и папиллярную.

Гистологическая классификация злокачественных опухолей желчного пузыря и экстрапеченочных желчных протоков ВОЗ 2000 года включает злокачественные карциномы, карциноидные опухоли, неэпителиальные опухоли, лимфомы и другие опухоли.

Злокачественные карциномы:

8140 /3 аденокарцинома;

8260 /3 папиллярная аденокарцинома;

8144 /3 аденокарцинома кишечного типа;

8480 /3 аденокарцинома желудочного ямочного типа, муцинозная аденокарцинома;

8310 /3 светлоклеточная аденокарцинома;

8490 /3 перстневидно-клеточная карцинома;

8560 /3 аденоплоскоклеточная карцинома;

8070 /3 плоскоклеточная карцинома;

8041 /3 мелкоклеточная карцинома;

8013 /3 крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;

8020 /3 недифференцированная карцинома;

8160 /3 холангиокарцинома;

8161 /3 протоковая цистаденокарцинома;
 8162 /3 опухоль Клацкина.
 Карциноидные опухоли 8240/3.
 Карциноиды из бокаловидных клеток 8243/3.
 Тубулярные карциноиды 8245/3.
 Смешанные карциноидкарциномы 8244/3.
 Неэпителиальные опухоли:
 9580 /0 Гранулоклеточная опухоль;
 8890 /0 лейомиома;
 8890 /3 лейомиосаркома;
 8900 /3 рабдомиосаркома;
 9140 /3 Капоши саркома;

14.2. Определение степени злокачественности холангиокарцином основано на оценке процентного соотношения железистого компонента опухоли:

G1 – высокодифференцированная холангиокарцинома (>95 % железистого компонента);

G2 – умереннодифференцированная холангиокарцинома (50–95 % железистого компонента);

G3 – низкодифференцированная холангиокарцинома (<50 % железистого компонента);

G4 – недифференцированная карцинома (нет желез).

14.3. Анатомические варианты и прогноз.

К ХЦР относятся рак желчного пузыря (РЖП – С23), интрапеченочный ХЦР (ИХЦР – С22.1), воротный ХЦР (ВХЦР или опухоль Клацкина – С24) и дистальный ХЦР (ДХЦР – С24)* (рисунок 14.1).

Примечание: *в 25 % случаев рак Фатерова соска является холангиокарциномой.

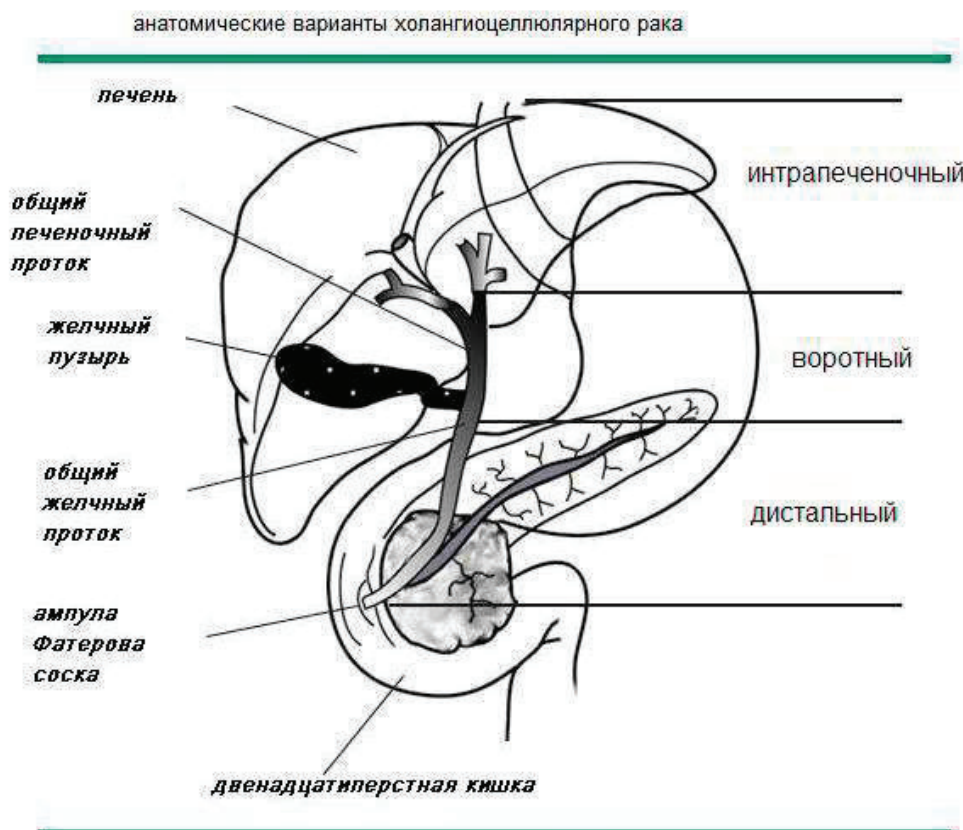


Рисунок 14.1 – Анатомические варианты холангиоцеллюлярного рака

14.4. Классификация TNM (8-е издание, 2017 год).

Для каждого анатомического варианта ХЦР разработано TNM стадирование, для ВХЦР дополнительно применяется классификация Bismuth-Corlette.

14.4.1. TNM классификация РЖП.

14.4.1.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ

T1 – опухоль прорастает собственную пластинку или мышечный слой

T1a – опухоль прорастает собственную пластинку

T1b – опухоль прорастает мышечный слой

T2 – опухоль прорастает перимускулярную соединительную ткань; нет распространения на серозу или врастания в печень

T2a – опухоль распространяется на перимускулярную соединительную ткань со стороны брюшины без распространения на серозу со стороны печени

T2b – опухоль распространяется на перимускулярную ткань и серозу со стороны печени без инвазии паренхимы

T3 – опухоль прорастает серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры, такие как желудок, ДПК, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, или экстрапеченочные желчные протоки

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию или инвазия 2-х и более органов и структур

14.4.1.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Региональными лимфоузлами являются лимфоузлы ворот печени чревные и верхнебрыжеечные лимфоузлы.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В препарате должно быть не менее 6 лимфоузлов (pN0)

N1 – метастазы в 1–3 лимфоузлах

N2 – метастазы в 4 и более л/у

14.4.1.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям представлена в таблице 14.2

Таблица 14.2

Группировка по стадиям РЖП

Стадия	T
Стадия 0	TisN0M0
Стадия Ia	T1aN0M0
Стадия Ib	T1bN0M0
Стадия IIa	T2aN0M0
Стадия IIb	T2bN0M0
Стадия IIIa	T3N0M0
Стадия IIIb	T1-3N1M0
Стадия IVa	T4N0-1M0
Стадия IVb	T любая N2M0
	T любая N любая M1

14.4.2. TNM классификация ИХЦР.

14.4.2.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль)

T1a – одиночный узел ≤5 см без сосудистой инвазии

T1b – одиночный узел >5 см без сосудистой инвазии

T2 – одиночная опухоль с сосудистой инвазией или множественные узлы с или без сосудистой инвазии

T3 – опухоль прорастает висцеральную брюшину

T4 – прямая инвазия в другие соседние органы и структуры

14.4.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Региональными лимфоузлами для опухолей правой половины являются л/у ворот печени (вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены и пузырного протока), перидуоденальные и перипанкреатические. Для опухолей левой половины региональными лимфоузлами являются лимфоузлы ворот печени и гастропеченочной связки.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В препарате должно быть не менее 6 лимфоузлов (pN0)

N1 – есть поражение регионарных л/у

14.4.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям при ИХЦР представлена в таблице 14.3.

Таблица 14.3

Группировка по стадиям ИХЦР

Стадия	T
Стадия 0	TisN0M0
Стадия Ia	T1aN0M0
Стадия Ib	T1bN0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия IIIa	T3N0M0
Стадия IIIb	T4N0M0, Тлюбая N1M0
Стадия IV	Тлюбая N любая M1

14.4.3. TNM классификация ВХЦР.

14.4.3.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ

T1 – опухоль ограничена стенкой желчного протока с распространением на мышечный слой или фиброзную ткань

T2a – опухоль распространяется за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань

T2b – опухоль распространяется в окружающую печеночную паренхиму

T3 – опухоль прорастает в ипсилатеральную ветвь воротной вены или печеночной артерии

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или ее ветви с обеих сторон; инвазия общей печеночной артерии; распространение опухоли на протоки 2-го порядка с обеих сторон; ипсилатеральное поражение протоков 2-го порядка с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии

14.4.3.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Региональными лимфоузлами являются лимфоузлы ворот печени.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В удаленном препарате должно быть не менее 15 лимфоузлов (pN)

N1 – метастазы в 1–3 лимфоузлах
 N2 – метастазы в 4 и более лимфоузлах
 14.4.3.3. M – отдаленные метастазы.
 M0 – нет отдаленных метастазов.
 M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям при ВХЦР представлена в таблице 14.4.

Таблица 14.4

Группировка по стадиям при ВХЦР

Стадия	T
Стадия 0	TisN0M0
Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2a-bN0M0
Стадия IIIA	T3N0M0
Стадия IIIB	T4N0M0
Стадия IIIC	T любая N1M0
Стадия IVA	T любая N2M0
Стадия IVB	T любая N любая M1

14.4.3.4. Классификация Bismuth-Corlette является обязательной при стадировании и определении тактики лечения (таблица 14.5).

Таблица 14.5

Классификация Bismuth-Corlette при ВХЦР

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночного протока
Тип IIIA	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIB	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

14.4.4. TNM классификация ДХЦР.

14.4.4.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ

T1 – опухоль распространяется на глубину <0,5 см стенки протока

T2 – опухоль распространяется на глубину $\geq 0,5$ см и $\leq 1,2$ см

T3 – опухоль распространяется на глубину >1,2 см

T4 – инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию

14.4.4.2. N – регионарные лимфатические узлы.

К региональным лимфоузлам относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, позади чревного ствола, передние и задние панкреатодуоденальные и лимфоузлы вдоль верхней брыжеечной артерии.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В удаленном препарате должно быть не менее 12 регионарных лимфоузлов (pN).

N1 – есть поражение регионарных л/у

14.4.4.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям при ДХЦР представлена в таблице 14.6.

Таблица 14.6

Группировка по стадиям при ДХЦР

Стадия 0	TisN0M0
Стадия I	T1N0M0
Стадия IIА	T1N1M0, T2N0M0
Стадия IIВ	T2N1M0, T3N0-1M0
Стадия IIIа	T1-3N2M0
Стадия IIIб	T4N любая M0
Стадия IV	T любая N любая M1

14.5. Факторы прогноза при раке желчевыводящих протоков (таблица 14.7).

Таблица 14.7

Факторы прогноза при раке желчевыводящих протоков

Факторы прогноза	Связанные с опухолью факторы	Связанные с пациентом факторы	Факторы, не связанные с опухолью и пациентом
Основные	Резектабельность	ECOG статус	Наличие остаточной опухоли (R0, R1, R2)
Дополнительные	Поражение региональных лимфатических узлов		
Факторы исследуются	EGRF2 мутации		

14.6. Диагностические мероприятия.

14.6.1. Оценка клинического состояния пациента (КСП);

14.6.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации) (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, альбумин, электролиты – К, Na, Ca, Cl);
маркеры гепатитов (по показаниям)

опухолевые маркеры (АФП, РЭА, СА 19-9) – по показаниям;

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, МНО) – на этапе предоперационной подготовки.

14.6.3. Методы инструментальной, инвазивной и интраскопической диагностики:

ЭКГ;

МСКТ ОГК;

эзофагогастродуоденоскопия, тотальная колоноскопия;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением и холангиографией;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цветное дуплексное картирование;

прямые методы контрастирования желчных протоков (ретроградная панкреатохолангиография-РПХГ и/или чрескожная чреспеченочная холангиография-ЧЧХГ). Протяженность и точную локализацию опухоли при полной билиарной обструкции можно установить при сочетании РПХГ и ЧЧХГ;

морфологическая верификация опухоли согласно классификации ВОЗ, используя трепан-биопсию, тонкоигольную биопсию опухоли, соскоб опухоли при планировании паллиативного лечения. Морфологическая верификация не обязательна при планировании радикального хирургического вмешательства.

ангиографическое исследование печени (по показаниям).

По дополнительным показаниям при резектабельной опухоли, а генерализация вызывает сомнения, выполняется ПЭТ-КТ. При подозрении на поражение брюшины выполняется лапароскопия. Допустимо также выполнение диагностической лапаротомии.

14.7. Общие принципы лечения.

Единственный метод радикального лечения является хирургический.

14.7.1. Хирургическое лечение.

14.7.1.1. Резектабельность опухоли зависит от локализации опухоли и составляет 91 % при ДХЦР, 60 % при ИХЦР и 56 % при ВХЦР. Край отсечения протоков 5 мм считается достаточным при радикальной операции. Операция считается R0, если края отсечения протоков и печени при срочном и плановом исследованиях без опухолевого роста.

14.7.1.2. Критериями резектабельности для ХЦР являются:

14.7.1.2.1. отсутствие отдаленных метастазов в печени или метастазов в чревных и ретропанкреатических (исключая ДХЦР) л/у;

14.7.1.2.2. отсутствие инвазии воротной вены и общей печеночной артерии;

14.7.1.2.3. отсутствие инвазии в соседние органы;

14.7.1.2.4. отсутствие отдаленных экстрапеченочных метастазов.

14.7.1.3. Специфическими критериями нерезектабельности ВХЦР являются: вовлечение печеночных протоков второго порядка с обеих сторон, врастание или тромбоз ствола воротной вены, атрофия одной доли печени при врастании опухоли в ветвь противоположной половины печени, атрофии одной доли и поражение обеих ветвей печеночных протоков или печеночной артерии.

14.7.1.4. Радикальной операцией при ДХЦР является панкреатодуоденальная резекция (ПДР – операция Виппла) с удалением региональных л/у единым блоком со срочным исследованием края отсечения протока. Предпочтительнее выполнение пилоросохранной ПДР, главным преимуществом которой является сокращение времени операции.

14.7.1.5. При подозрении на РЖП при холецистэктомии показано срочное гистологическое исследование желчного пузыря и подтверждении рака с глубиной инвазии более T1a рассматривается вопрос об одномоментном или отсроченном радикальном хирургическом лечении. При случайно выявленном РЖП по результатам планового гистологического исследования удаленного желчного пузыря по поводу холецистита или желчно-каменной болезни тактика лечения зависит от глубины инвазии. При T1a РЖП хирургическое лечение не требуется. Резекция печени с тканями в ложе удаленного желчного пузыря показана при более глубокой инвазии опухоли после исключения отдаленных метастазов и признаков нерезектабельности по данным методов диагностики, включая лапароскопию в ближайший срок после холецистэктомии.

14.7.1.6. При выявленном РЖП выполняется расширенная холецистэктомия с резекцией S4-5 сегментов печени, окружающие ложе желчного пузыря, в объеме R0 (края отсечения печени и протоков без опухолевого роста) единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами (л/у ворот печени, гастропеченочной связки, ретродуоденальные л/у) с или без резекции желчных протоков в зависимости от распространенности опухоли.

14.7.1.7. При ВХЦР выполняется:

14.7.1.7.1. резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с формированием гепатикоюноанастомоза;

14.7.1.7.2. резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с резекцией SIVb (и/или SI) сегмента печени и формированием гепатикоюноанастомоза;

14.7.1.7.3. резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с гемигепатэктомией и удалением S1 и формированием гепатикоюноанастомоза;

14.7.1.7.4. резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с расширенной гемигепатэктомией и удалением S1 и формированием гепатикоюноанастомоза. Выполнение обширной резекции печени с удалением S1 и резекцией ветви или воротной вены единым блоком повышает резектабельность при 3–4 стадиях ВХЦР и повышает 5-летнюю выживаемость.

14.7.1.8. При ИХЦР выполняется резекция печени. Формирование билиодигестивных анастомозов возможно на управляемых дренажах. Предпочтительнее выполнять билиодигестивные анастомозы на петле по Ру.

14.7.2. Предоперационная эмболизация воротной вены повышает объем остающейся паренхимы печени при ее резекции и показана при объеме остающейся паренхимы <25 %. Операция выполняется через 3–5 недель после эмболизации воротной вены. Выполнение двухэтапных операций с перевязкой ветвей воротной вены позволяет повысить резектабельность при ХЦР с необходимостью выполнения обширных резекций печени. При наличии явлений механической желтухи возможна предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей (чрескожно-чреспеченочно, реже транспапиллярно или при лапаротомии). Необходимость рутинного применения предоперационного дренирования протоков вследствие механической желтухи при возможности радикальной операции дискутабельна.

14.7.3. Адьювантная химиотерапия. Стандартные режимы не определены. Применяются следующие схемы.

14.7.3.1. Флуороурацил (монотерапия в различных режимах).

14.7.3.2. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно 30 минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (2 цикла).

14.7.4. При хирургическом лечении R1-2 возможно проведение химиотерапии, лучевой терапии, химиолучевого лечения или симптоматической терапии.

14.7.5. Паллиативные хирургические и интервенционные вмешательства. Паллиативные желчеотводящие операции имеют право на свое существование как операции выбора при крайне тяжелом состоянии пациентов, а также как первый этап перед радикальным оперативным вмешательством и при нерезектабельном раке с целью последующего паллиативного лечения:

14.7.5.1. чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) с последующим стентированием;

14.7.5.2. трансдуоденальное бужирование и стентирование;

14.7.5.3. эндопротезирование (стентирование);

14.7.5.4. реканализация опухоли на транспеченочных дренажах;

14.7.5.5. формирование билиодигестивных анастомозов (в том числе и на транспеченочных дренажах).

Все паллиативные вмешательства направлены на восстановление проходимости желчных протоков, обеспечение оттока желчи, ликвидацию холангита и на создание условий для последующего лечения.

14.7.6. Паллиативная и адьювантная лучевая терапия.

14.7.6.1. При ИХЦР лучевая терапия проводится как при ГЦР.

14.7.6.2. При ВХЦР и ДХЦР проводится 3D планирование лучевой терапии на основании данных компьютерной томографии с толщиной среза 1–3 мм, данных инвазивных методов обследования и/или после маркировки зоны опухоли во время операции. GTV соответствует размерам опухоли по данным компьютерной томографии или МРТ. В СТВ входит GTV + 1,5 см и зона регионального метастазирования (зона ворот печени и панкреатодуоденальная зона и зона чревных л/у). РТВ включает дополнительно 0,5–1,0 см от края СТВ. Подводится дистанционно СОД 45–50 Гр в РОД 1,8–2,0 Гр и внутриспросветно 20–30 Гр при наличии катетера в желчных протоках. Применение внутриспросветной лучевой терапии (брахитерапии) с паллиативной или адьювантной целью позволяет снизить число послеоперационных рецидивов в области анастомозов печеночных протоков (операция с формированием анастомоза на дренаже + внутриспросветная лучевая терапия), продлить жизнь и улучшить ее качество.

14.7.6.3. Проводят внутривидеотерапевтическую лучевую терапию фракционно, в эквивалентной СОД 60 Гр.

Внутрипросветную лучевую терапию проводят пациентам при местнораспространенном раке проксимальных желчных протоков, спустя 2–3 недели после выполнения ЧЧХС.

Спустя 3 месяца после лечения, при отсутствии данных за формирование постлучевой рубцовой стриктуры печеночных протоков, удаляют транспеченочные катетеры. При наличии формирующейся постлучевой стриктуры печеночных протоков в зону облучения устанавливают сетчатые саморасправляющиеся стенты различного типа.

14.7.7. Химиотерапия ХЦР.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие схемы химиотерапии:

14.7.7.1. Гемцитабин + цисплатин (GemCis)

14.7.7.2. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в течение 30 минут, затем цисплатин 25 мг/м² в/в в течение 60 минут, в 1-й и 8-й дни, через каждые 3 недели до 8 курсов или до 24 недель.

14.7.7.3. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в течение 30 минут в 1-й и 8-й дни, цисплатин 60–75 мг/м² в/в в течение 60 минут, в 1-й день, через каждые 3 недели до 8 курсов или до 24 недель.

14.7.7.4. Гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно 30 минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (до прогрессирования заболевания).

14.7.7.5. Гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно 30 минутная инфузия, в 1-й и 8-й дни, капецитабин 650 мг/м² внутрь 2 раза/день с 1–14 дни, трехнедельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

14.7.7.6. GEMOX: гемцитабин 1000 мг/м², в/в 1-й день, оксалиплатин 100 мг/м² в/в во 2-й день двухнедельного цикла.

14.7.7.7. Оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в виде 2-х часовой инфузии в 1-й день, капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза/день с 1–14 дни, трехнедельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

14.7.7.8. Цисплатин 60 мг/м² в/в в виде часовой инфузии в 1-й день, капецитабин 1250 мг/м² внутрь 2 раза/день с 1–14 дни, трехнедельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

14.7.7.9. Капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза/день с 1–14 дни, трехнедельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

14.7.7.10. Флуороурацил (монотерапия в различных режимах).

14.7.7.11. Флуороурацил 750–1000 мг/м² /день внутривенная непрерывная инфузия 1–5 дни, цисплатин 75–100 мг/м² внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

14.7.7.12. Кальция фолинат 25 мг/м² в/в в течение 2-х часовой инфузии 1–5 дни, затем флуороурацил 375 мг/м²/день в/в болюсно, интервал 4 недели.

Проводятся 8–12 курсов химиотерапии. Эффект химиотерапии оценивается каждые 3 месяца.

14.7.8. Химиолучевое лечение.

Возможно проведение химиолучевого лечения. Применяются схемы с флуороурацилом и/или гемцитабином (см. выше) вместе с проведением лучевой терапии с 3D планированием.

14.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.

14.8.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

14.8.2. Объем обследования:

общий и биохимический анализ крови

онкомаркеры (АФП, РЭА, СА 19-9) по показаниям

МСКТ ОГК и ОБП (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства)

По показаниям:
холангиография (при наличии дренажа)
ФЭГДС

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением и холангиографией, скintiграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 15 РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C25)

15.1. Основные статистические показатели C25.

Таблица 15.1

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	992	1083
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	10,5	11,4
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	6,6	3,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	27,1	20,3
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,7	19,9
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	41,6	55,9
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	78,2	72,2
Умерло от злокачественных новообразований	839	890
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	8,9	9,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	84,8	82,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	865	1001
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	29,1	24,7

15.2. Гистологическая классификация (ВОЗ 2010).

Таблица 15.2

Гистологическая классификация (ВОЗ 2010)

8041/3	Мелкоклеточная карцинома, БДУ
8042/3	Овсяноклеточная карцинома
8043/3	Мелкоклеточная карцинома
8044/3	Мелкоклеточная карцинома, промежуточноклеточный вариант
8045/3	Комбинированная мелкоклеточная карцинома (рак)
8046/3	Немелкоклеточная карцинома
8070/2	Плоскоклеточная карцинома in situ, БДУ
8070/3	Плоскоклеточная карцинома, БДУ
8140/3	Аденокарцинома, БДУ
8141/3	Скиррозная аденокарцинома
8144/3	Аденокарцинома, кишечный тип
8145/3	Карцинома, диффузный тип
8148/2	Протоковая интраэпителиальная неоплазия III степени
8154/3	Смешанная ацинарно-эндокринная карцинома
8154/3	Смешанная протоково-эндокринная карцинома
8214/3	Париетально-клеточная карцинома
8246/3	Нейроэндокринная карцинома БДУ
8255/3	Смешанноклеточная аденокарцинома
8260/3	Папиллярная аденокарцинома, БДУ

8310/3	Светлоклеточная аденокарцинома, БДУ
8320/3	Зернистоклеточная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8441/3	Серозная цистоаденокарцинома
8452/3	Солидная псевдопапиллярная карцинома
8453/2	Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома неинвазивная
8453/3	инвазивная
8470/3	Муцинозная цистоаденокарцинома
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8481/3	Муцинопродуцирующая аденокарцинома
8490/3	Перстневидноклеточная карцинома
8500/3	Протоковая аденокарцинома
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8551/3	Ацинарноклеточная цистоаденокарцинома
8560/3	Железисто-плоскоклеточная карцинома
8971/3	Панкреатобластома

15.3. TNM классификация (8-я редакция, 2017 г.).

15.3.1. Правила классификации.

Классификация применима к ракам экзокринного отдела и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, включая карциномы. Должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания.

Процедурами оценки категории T, N и M является следующее:

Категории T Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

Категории N Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

Категории M Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

15.3.2. Анатомические части.

C.25.0 Головка поджелудочной железы¹

C25.1 Тело поджелудочной железы²

C25.2 Хвост поджелудочной железы³

C25.3 Проток поджелудочной железы

C25.4 Панкреатический островок (островок Лангерганса) (эндокринная часть поджелудочной железы)

Внимание:

1. К опухолям головки поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от левого края верхней мезентериальной вены. Крючковидный отросток является частью головки.

2. К опухолям тела поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем верхней мезентериальной вены и левым краем аорты.

3. К опухолям хвоста поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем аорты и воротами селезенки.

15.3.3. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными узлами являются перипанкреатические узлы, которые можно подразделить на следующие:

Область головки поджелудочной железы Для опухолей в области головки поджелудочной железы – лимфатические узлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, пилорические, нижнепилорические, подпилорические, проксимальные

брыжеечные, чревные, задние и передние панкреатодуоденальные, и вдоль верхней брыжеечной вены и правой боковой стенки верхней брыжеечной артерии.

Область тела и хвоста Регионарные лимфатические узлы располагаются вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии и ворот селезенки, а также забрюшинные лимфатические узлы и по боковой поверхности аорты.

15.3.4. Клиническая классификация TNM.

15.3.4.1. T – первичная опухоль

TX	Первичная опухоль недоступна оценке
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Рак in situ
T1	Опухоль 2 см или меньше в наибольшем измерении
T1a	Опухоль 0,5 см или менее в наибольшем измерении
T1b	Опухоль больше 0,5 см и менее 1 см в наибольшем измерении
T1c	Опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль больше 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль больше 4 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль вовлекает в себя чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию

Внимание: Tis включает также классификацию «PanIN-III».

15.3.4.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX	регионарное метастазирование недоступно оценке
N0	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	имеется поражение в 1-го или 3-х регионарных лимфатических узлов метастазами
N2	метастазы в 4-х или более регионарных лимфатических узлах

15.3.4.3. M – отдаленные метастазы.

M0	отсутствие отдаленного метастазирования
M1	наличие отдаленного метастазирования

15.3.5. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pM1 – отдаленный метастаз, подтвержденный микроскопически

Внимание: *pM0 и pMX являются недействующими категориями.

pN0 Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, случай классифицируется как pN0.

15.3.6. Гистопатологическая дифференцировка G.

GX	Степень дифференцировки не может быть оценена
G1	Высокая степень дифференцировки
G2	Умеренная степень дифференцировки
G3	Низкая степень дифференцировки
G4	Недифференцированный рак

15.3.7. Группирование по стадиям.

Таблица 15.3

Группирование по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1-3	N1	M0
Стадия III	T1-3 T4	N2 Любой N	M0 M0
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1

15.4. Прогностические факторы риска рака поджелудочной железы

Таблица 15.4

Прогностические факторы риска рака поджелудочной железы

Прогностический фактор	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с внешнем воздействием
обязательный	Отдаленные метастазы	ECOG статус	Послеоперационная резекция Остаточная болезнь или состояние ложе удаленной опухоли, края отсечения (R0, R1, R2)
дополнительный	Метастазы в лимфоузлах; Повышение С19-9	Послеоперационная летальность	Адьювантная терапия
ожидаемый	экспрессия hENT1	Прогностическая шкала Глазго (С-реактивный белок и альбумин) Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR)	Ответ на неоадьювантную терапию

15.5. Диагностические мероприятия.

15.5.1. Обязательный объем обследования.

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – К, Na, Ca, Cl), коагулограмма – по показаниям); функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов (по показаниям с учетом сопутствующей патологии), амилаза панкреатическая крови.

Опухолевый маркер – СА 19-9 определяется при условии нормального уровня билирубина и отсутствии признаков холангита. СА19-9 не является специфичным и имеет ограниченную диагностическую ценность (зависит от размера опухоли, состояния генотипа Levis, повышен при билиарной гипертензии любой этиологии), хотя его исходное исследование может быть полезным для оценки эффективности терапии и при наблюдении.

15.5.2. Инструментальные методы исследования.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.

Компьютерная томографию с ангиоконтрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства (динамическое трехфазное исследование).

Фиброгастроэнтероэнтерокопия.

Рентгенография органов Грудной клетки.

По показанием выполняются:

- магнитно-резонансная томография (далее – МРТ);
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография (далее – МРХПГ);
- эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ);
- компьютерная томография органов Грудной клетки;
- ультразвуковое доплеровское исследование чревного ствола и его ветвей, воротной вены, мезентериальных сосудов;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон (при подозрении на метастатическое поражение);
- рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки;
- биопсия опухоли (чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли под КТ, УЗИ контролем; тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли под эндоУЗИ-контролем);
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (далее – ЭРХПГ);
- чрескожная чреспеченочная холангиография (далее – ЧЧХГ);
- фиброколоноскопия;
- ирригоскопия;
- лапароскопия;
- тороскопия;
- лапароскопическое исследование показано для исключения диссеминации по брюшине. Обязательный элемент – биопсия брюшины с морфологическим исследованием, а также цитологическое исследование промывных вод брюшной полости для выявления диссеминации опухоли по брюшине и/или свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах. Лапароскопия не проводится, если планируется паллиативные хирургические вмешательства;
- пункция патологических образований под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием;
- стеральная пункция или трепан-биопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга);
- ФДГ ПЭТ-КТ по показанием.

15.6. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной тактики

Таблица 15.5

Алгоритм предоперационного обследования

Клиническое подозрение на опухоль или признаки расширения панкреатического и/или желчного протока				
↓				
спиральная компьютерная ангиотомография, УЗИ, СА-19-9				
↓				
опухоль (-)	опухоль (+)			
МРТ/МРХПГ; ЭРХПГ ЭндоУЗИ	М1	Нерезектабельная опухоль M0	Резектабельная опухоль, M0	
↓	↓	↓	↓	
окончательный диагноз, лечение	морфологическая верификация диагноза		ликвидация желтухи, морфологическая верификация диагноза	
	↓	↓	↓	
	паллиативные хирургические вмешательства и/или химиотерапия	паллиативные хирургические вмешательства и/или ХТ, ХЛТ,	хирургическое лечение	
			↓	↓
			R0	R1-2
↓	↓	ХТ	ХТ или ХЛТ	

Критерии резектабельности рака ПЖ: наличие прослойки ткани между опухолью и сосудами (верхнебрыжеечная артерия, чревный ствол/общая печеночная артерия), а также свободная зона слияния верхнебрыжеечной и селезеночной вен.

Критерии пограничной резектабельности рака ПЖ: инфильтрация опухолью верхнебрыжеечной артерии на 180° по окружности и менее; инвазия короткого сегмента общей печеночной артерии (обычно в области отхождения желудочно-двенадцатиперстной артерии); окклюзия короткого сегмента верхнебрыжеечной/портальной вены с удобным для резекции и реконструкции расположением сосудов выше и ниже.

Критерии нерезектабельности рака ПЖ: инфильтрация опухолью верхнебрыжеечной артерии на 180° по окружности и более; инфильтрация опухолью чревного ствола на 180° по окружности и более; окклюзия верхнебрыжеечной/портальной вены без возможности реконструкции сосудов.

15.6.1. Общие принципы лечения.

Лечение рака поджелудочной железы (далее – ПЖ) может быть хирургическим, химиотерапевтическим, химиолучевым, комбинированным или симптоматическим. В выборе метода лечения рака ПЖ исходят из данных предоперационной инструментальной оценки наиболее вероятной морфологической сущности опухоли, ее резектабельности, учитывают возраст пациента, их соматический статус, наличие таких осложнений заболевания, как механическая желтуха, нарушение эвакуации из желудка или кишечная непроходимость. Важнейшим фактором является локализация опухоли, предрасполагающая различный объем операции.

Все современные методы хирургического лечения рака ПЖ можно подразделить на радикальные и паллиативные.

Радикальное хирургическое лечение пациентов раком ПЖ основано на применении следующих хирургических операций:

Гастропанкреатодуоденальная (проксимальная, панкреато-дуоденальная) резекция (далее – ГПДР).

Панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия).

Дистальная (левосторонняя, корпорокаудальная или субтотальная) резекция поджелудочной железы.

Стандартная ГПДР (Padrazzoli S. et al., 1999) включает пересечение ПЖ в области перешейка приблизительно в 1 см от опухоли, холецистэктомии и пересечение общего желчного протока выше впадения пузырного, пересечение желудка на Границе дистальных его двух третей или двенадцатиперстной кишки ниже привратника на 1,5–2 см. Дистальной Границей резекции является первая петля тощей кишки, что позволяет подвести ее к культе поджелудочной железы без натяжения. В удаляемый комплекс включают следующие Группы лимфатических узлов:

лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связки – верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и вокруг пузырного протока (N 12b1, 12b2, 12c);

задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N 13a, 13b);

лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии от ее устья у аорты до уровня нижней панкреатодуоденальной артерии (N 14a, 14b);

передние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N 17a, 17b); дополнительно иссекаются лимфоузлы переднее-верхней области общей печеночной артерии (N 8 a).

Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (далее – ППДР). В настоящее время четких показаний к выполнению ППДР нет. Данный вид оперативного вмешательства не стоит выполнять при наличии у пациента сопутствующей язвенной болезни желудка, при распространении опухоли на желудок и на луковицу двенадцатиперстной кишки, при невозможности выполнить адекватный объем лимфодиссекции инфрапилорических лимфатических узлов.

Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется при локализации опухоли в ее хвосте и/или теле. Такая локализация встречается у 15–25 % пациентов раком ПЖ.

В соответствии с закономерностями локорегионарного распространения рака тела и хвоста ПЖ при нем осуществляется дистальная резекция ПЖ с удалением селезенки. Даже при поражении только хвоста ПЖ резекция должна включать и тело, и хвост. В соответствии с консенсусом, достигнутый Группой широко известных европейских специалистов в области хирургии рака ПЖ (Pedrazzoli S. et al., 1999), стандартная дистальная резекция поджелудочной железы – это резекция дистальных отделов железы, дополненная спленэктомией, при которой поджелудочная железа пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, пересечением нижней брыжеечной вены и селезеночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Эта операция дополняется удалением лимфатических узлов в соответствии с анатомической классификацией следующих Групп:

вокруг чревного ствола (N9);

в воротах селезенки (N10);

вдоль селезеночной артерии (N11);

по нижнему краю тела и хвоста железы (N18).

Тотальная дуоденопанкреатэктомия (далее – ТДПЭ).

Показания для выполнения ТДПЭ:

диффузное поражение ПЖ раком (6 %);

мультицентрический рост опухоли (12 %);

распространение рака головки ПЖ на ее тело (или выявление опухолевых клеток по Границе резекции при срочном интраоперационном морфологическом исследовании после завершения ПДР);

патологические изменения культи ПЖ и главного панкреатического протока, не позволяющие наложить панкреатикодигестивный анастомоз или выполнить его окклюзию.

Выполнение ТДПЭ включает соответствующие этапы ГПДР и дистальной резекции ПЖ. В типичных случаях весь комплекс выделяется единым блоком. Как и ГПДР, экстирпация ПЖ не обязательно должна сопровождаться резекцией желудка; возможно использование методики операции с сохранением желудка и привратника. В процессе мобилизации ПЖ ключевое значение имеют выделение, изолированная перевязка и пересечение селезеночной артерии вблизи ее устья и селезеночной вен вблизи ее слияния с верхней брыжеечной веной.

Реконструктивный этап менее сложен, чем при ГПДР включает создание лишь двух анастомозов – билиодигестивного и желудочно-кишечного, методика формирования которых соответствует применяемой при ГПДР.

Любые виды хирургических операций выполняются после купирования механической желтухи при цифрах общего билирубина в крови пациентов ниже 100 мкмоль/л.

15.6.2. Паллиативные операции при раке ПЖ.

Низкая резектабельность при раке ПЖ делает практически неизбежным применение ряда паллиативных вмешательств, имеющих симптоматический смысл и облегчающий самочувствие и состояние пациентов. Из всего многообразия клинического проявления рака ПЖ паллиативные хирургические вмешательства, как правило, выполняются только при трех наиболее тяжелых осложнениях заболевания: механической желтухе, дуоденальной непроходимости, нестерпимых (некупируемых) болях.

Билиарная декомпрессия при механической желтухе.

Показания:

как первый этап лечения пациентов резектабельным раком ПЖ, осложненным механической желтухой;

при нерезектабельном раке ПЖ, но при отсутствии внутривенных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени.

При выборе метода желчеотведения необходимо учитывать следующее:

уровень опухолевой обструкции билиарного дерева.

распространенность опухолевого поражения и состояние пациента, т.е. планируется ли после билиарной декомпрессии удаление опухоли;

прогнозируемое время жизни пациента после желчеотведения, если радикальная операция не планируется;

угроза осложнений и качество технологического исполнения того или иного метода желчеотведения.

Интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков.

Применяемые в настоящее время билиодигестивные анастомозы:

холецистоюноанастомоз;

холецистогастроанастомоз;

холецистодуоденоанастомоз;

холедоходуоденоанастомоз;

холедохоэнттероанастомоз;

гепатикоэнттероанастомоз.

Анастомозы с желчным пузырем наиболее просты и безопасны. Однако формирование его может быть выполнено только при достаточно высоком (более 1 см от края опухолевой инвазии) уровне впадения пузырного протока в общий желчный.

Анастомозы с общим желчным протоком являются более сложным и рискованным видом желчной декомпрессии при нерезектабельном раке ПЖ.

Гепатикоюноанастомоз имеет наиболее широкие показания. При этом в соустье с тощей кишкой может участвовать как общий печеночный проток, так и печеночные протоки более мелкого калибра. Анастомоз лучше формировать с мобилизованной по Ру петлей тощей кишки, т. к. практически исключает рецидив желтухи и холангит в позднем периоде. Указанный анастомоз предпочтителен среди пациентов неоперабельным билиопанкреатодуоденальным раком, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни пациента более 6 месяцев.

Выполнение холецистогастро- и холецистодуоденоанастомоза допустимы лишь в единичных случаях в качестве вынужденного вмешательства: например, при обширном метастазировании опухоли в лимфатические узлы корня брыжейки тонкой кишки, а также при крайне тяжелом состоянии пациентов, когда нужно максимально сократить продолжительность операции.

Наружное дренирование выполняется в виде:

холецистостомии (может осуществляться как лапароскопическая холецистостомия (ЛХС), так и чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ, КТ);

гепатикостомии;

эндоскопическое билиарное дренирование и стентирование;

чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков.

Этот тип оперативного вмешательства крайне неблагоприятен у тяжелых пациентов, так как заведомо обрекает их на существование наружного желчного свища. Однако, иногда эта операция является единственно возможным способом сохранения жизни пациентам.

Для устранения непроходимости двенадцатиперстной кишки используют в основном гастроэнттероанастомоз. Более оправдано применение переднего впередиободочного гастроэнттероанастомоза длинной петле с межкишечным соустьем, что продиктовано опасностью инвазивного роста опухоли или ее метастазирования в брыжейку поперечной ободочной кишки и возможным вовлечением в неопластический процесс созданного соустья.

15.6.3. Химиотерапия.

Кальция фолинат 20 мг/м² в вену в течение 10 мин., затем 5-фторурацил 425 мг/м² в вену в течение 10 мин. Препараты вводят в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5 дни. 6 курсов. Интервал между курсами 4 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия в вену в течение 30 минут) 1, 8, 15-й дни 6 курсов. Интервал между курсами 4 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия 30 минут) раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2-недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

GEMCAR: гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия в вену в течение 30 минут) 1, 8, 15-й дни + капецитабин 800 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня. Интервал между курсами 1 неделя.

Капецитабин 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней. Интервал между курсами 1 неделя.

FOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² в вену в течение 2 часов, затем кальция фолиат 400 мг/м² в вену в течение 2 часов, через 30 минут иринотекан 180 мг/м² в вену в течение 90 минут через Y-коннектор, затем 5-фторурацил 400 мг/м² в вену струйно, затем инфузия 400 мг/м² в течение 46 часов. Повторные курсы через 2 недели.

15.6.4. Адьювантная химиолучевая терапия.

Химиотерапия: 5-фторурацил вводят в/в струйно в дозе 500 мг/м² в 1–3 дни первой и последней (обычно 1-й и 5-й) недель лучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–46 Гр на послеоперационное ложе опухоли, проекцию регионарных лимфатических узлов; хирургические анастомозы. Дополнительно 5–9 Гр на ложе опухоли и хирургические анастомозы по клиническим показаниям. Ложе опухоли и края резекции определяются по данным предоперационной компьютерной томографии, по локализации скрепочного шва, маркировке Границ клипсами во время операции. В случаях выполнения хирургического вмешательства адьювантная химиолучевая терапия проводится через 6–8 недель после операции.

15.6.5. Химиолучевая терапия по радикальной программе.

Химиотерапия: 5-фторурацил вводят в/в струйно в дозе 500 мг/м² в 1–3 дни первой и последней (обычно 1-й и 5-й) недель лучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50,4 Гр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. СОД может быть увеличена до 54–59,4 Гр с учетом толерантности нормальных тканей и критических органов.

15.6.6. Паллиативная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 2,4–5 Гр, СОД 25–36 Гр на первичный очаг. Паллиативная лучевая терапия проводится пожилым пациентам, при наличии болевого синдрома и невозможности проведения лучевой терапии по радикальной программе в связи с сопутствующей патологией.

Предлучевая подготовка

При симуляции и лечении положение пациента «лежа на спине», руки подняты вверх, пероральное контрастирование (барий не используется).

При раке головки поджелудочной железы дистанционная лучевая терапия проводится на область поджелудочно-двенадцатиперстных, надподжелудочных и чревных лимфоузлов, ворот печени, петли двенадцатиперстной кишки, на область первичной опухоли с отступом в пределах 1–3 см.

При раке тела и хвоста поджелудочной железы дистанционная лучевая терапия проводится на область поджелудочно-двенадцатиперстных, воротных, латеральных надподжелудочных лимфоузлов, лимфоузлов ворот селезенки и на область первичной опухоли с отступом в пределах 1–3 см.

Облучение ворот печени и ложа селезенки не требуется.

Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:

Структура. Радикальная лучевая терапия. Адьювантная лучевая терапия

Почки (правая и левая). Не более 30 % от общего объема должно получить менее 18 Гр. Если функционирует только одна почка, то не более 10 % объема должно получить менее 18 Гр. Если две функционирующие почки входят в зону облучения, то не более 50 % правой и не более 65 % левой почки должно получить менее 18 Гр. Для IMRT плана средняя доза на обе почки должна быть менее 18 Гр.

Желудок, двенадцатиперстная кишка, кишечник. Максимальная доза не должна превышать 55 Гр и не более 30 % от общего объема органа может быть между 45–55 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе.

Максимальная доза не должна превышать 55 Гр и не более 10 % от всего объема органа может быть между 50–53,99 Гр. Менее 15 % от всего объема органа должно быть между 45–49,99 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

Печень. Средняя доза не должна превышать 30 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе. Средняя доза не должна превышать 25 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

Спинальный мозг. Максимальная доза не должна превышать 45 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе. Максимальная доза не должна превышать 45 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

15.6.7. Лечение по стадиям.

Стадия IA-B. Хирургическое лечение. Адъювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме 5-фторурацил+лековарин; гемцитабин; GEMCAP). Химиолучевая терапия при R1 резекции.

Стадия IIА-В, III. Хирургическое лечение при резектабельных опухолях. Адъювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме 5-фторурацил + лековарин; гемцитабин; GEMCAP). Химиолучевая терапия при нерезектабельных, а также в случаях при R1-2 резекции. Паллиативные хирургические вмешательства.

Стадия IV. Химиотерапия. Паллиативные хирургические вмешательства. Симптоматическая терапия.

Рецидив рака ПЖ. Химиотерапия. Паллиативные хирургические вмешательства. Химиолучевая терапия.

15.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Режим наблюдения:

1-й год – 1 раз в 3 мес.

2-й год – 1 раз в 6 мес.

В последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

опухольный маркер СА 19-9;

инструментальное исследование (ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенологическое исследование легких);

по показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, МРТ, скинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 16

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (C15-C20; C48)

16.1. Основные статистические показатели C15–C20; C48.

Таблица 16.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	33	105
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,3	1,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	42,8	40,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,6	23,0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	14,3	26,0

Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	14,3	11,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	8,8	2,8
Умерло от злокачественных новообразований	4	21
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0	0,2
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	13,3	22,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	97	318
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	15,5	22,3

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumors, GIST, M8936/0-1-3) – редкие мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта с частотой встречаемости 10–20 случаев на 1 млн. населения в год. На долю ГИСО приходится 80 % мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта, которые имеют особые клинико-морфологические, иммуногистологические и молекулярные характеристики, что предполагает специальную стратегию их лечения. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с ГИСО приходится на 55–65 лет, редко на лиц моложе 40 лет. Могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто встречаются в желудке (60–70 %) и тонкой кишке (25–35 %), реже – в толстой кишке (5 %), двенадцатиперстной кишке (5 %), пищеводе (<1 %) и аппендиксе (<2 %), а также определяют в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве. ГИСО составляют до 94 % и 83 % сарком желудка и тонкой кишки соответственно. ГИСО могут иметь веретенчатый, эпителиоидный и смешанный гистологический тип клеток.

Ключевым механизмом развития опухоли является мутация в гене c-Kit (80 %) или PDGFRA (10 %). Прогрессирование проявляется метастазами в печени и/или по брюшине.

16.2. Стадирование, оценка степени дифференцировки и риска прогрессирования заболевания.

Основными прогностическими факторами являются: митотический индекс, размер и локализация опухоли. Основа стадирования – размер опухоли и митотический индекс. Митотический индекс определяется путем подсчета числа митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа, объектив 40x, общая площадь исследуемого материала в 50 полях составляет 5 мм² (таблица 1).

Дополнительные прогностические факторы – разрыв капсулы, наличие опухолевых клеток по линии резекции.

16.2.1. Определение степени дифференцировки GIST

Таблица 16.2

Определение степени дифференцировки GIST

Низкий митотический индекс	Частота митозов 5 и менее в 50 полях зрения
Высокий митотический индекс	Частота митозов более 5 в 50 полях зрения

Для стадирования ГИСО используется TNM классификация (8-ое издание, 2017 г.) (табл. 16.3)

16.3. Классификация TNM (8-я редакция, 2017 г.).

16.3.1. T – первичная опухоль.

- T1 Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении
- T2 Опухоль >2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении

- T3 Опухоль >5 см, но ≤10 см в наибольшем измерении
 T4 Опухоль >10 см в наибольшем измерении

16.3.2. N – Регионарные лимфатические узлы.

- NX Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
 N0 Отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах
 N1 Метастазы в регионарных лимфатических узлах

Примечание: Регионарные лимфатические лимфоузлы редко поражаются при GIST, поэтому в случаях, когда состояние лимфоузлов не было оценено (клинически или морфологически), должна выставляться категория N0 вместо NX или pNX.

16.3.3. M – отдаленные метастазы.

- M0 Нет отдаленных метастазов
 M1 Имеются отдаленные метастазы

16.3.4. Группировка по стадиям.

Таблица 16.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
GIST желудка				
IA	T1, T2	0	0	Низкий митотический индекс
IB	T3	0	0	Низкий митотический индекс
II	T1, T2	0	0	Высокий митотический индекс
	T4	0	0	Низкий митотический индекс
IIIA	T3	0	0	Высокий митотический индекс
IIIB	T4	0	0	Высокий митотический индекс
IV	любое значение	1	0	Любое значение
	любое значение	любое значение	1	Любое значение
GIST тонкого кишечника				
I	T1, T2	0	0	Низкий митотический индекс
II	T3	0	0	Низкий митотический индекс
IIIA	T1	0	0	Высокий митотический индекс
	T4	0	0	Низкий митотический индекс
IIIB	T2, T3, T4	0	0	Высокий митотический индекс
IV	любое значение	1	0	Любое значение
	любое значение	любое значение	1	Любое значение

Примечание: критерии стадирования для опухолей желудка могут применяться у первичных солитарных ГИСО сальника, критерии стадирования для опухолей тонкого кишечника могут применяться при ГИСО пищевода, ободочной, прямой кишки и брыжейки.

16.4. Диагностические мероприятия.

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – К, Na, Ca, Cl), коагулограмма – по показаниям), функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ

сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов (по показанием с учетом сопутствующей патологии).

Эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта с биопсией опухоли и морфологическим исследованием материала. При локализации опухоли в желудке эндоскопическая предоперационная биопсия предпочтительнее чрескожной.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с целью определения размеров опухоли, ее структуры, глубины инвазии, состояния регионарных лимфатических узлов является более предпочтительным методом, чем ЭГДС.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

Чрескожная пункционная биопсия опухоли под контролем УЗИ противопоказана, вследствие повышенного риска развития диссеминации опухоли по брюшине (разрыв капсулы опухоли) и по ходу пункционного канала. Исключение – предоперационное назначение таргетной терапии.

Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с контрастированием (по показанием).

Рентгенография органов Грудной клетки.

КТ Грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием является оптимальным методом диагностики.

Магнито-резонансная томография с/без болюсным контрастированием (МРТ/МРТА) по показанием. Обязательно выполняется при локализации опухоли в малом тазу (опухоль прямой кишки).

ФДГ ПЭТ-КТ выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии (по показаниям).

Лапароскопия (по показаниям).

Морфологического исследования биопсийного материала, удаленной опухоли.

Диагноз ГИСО основывается на данных световой микроскопии и иммуногистохимического исследования (95 % опухолей CD117 – позитивны, 80 % – CD34-позитивны, 85–95 % для с-Kit положительных и 30–36 % для с-Kit негативных – DOG1-позитивных). Наличие мутации в генах KIT и PDGFRA может подтвердить диагноз ГИСО в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117-негативные ГИСО).

16.4.1. Алгоритм диагностики ГИСО

Таблица 16.4

Алгоритм диагностики ГИСО



Анализ мутационного статуса генов KIT (9, 11, 13 и 17 экзоны) и PDGFRA (12 и 18 экзоны) имеет чрезвычайно важное значение в оценке эффективности таргетной терапии и прогноза.

Пациенты с точечными мутациями, дупликациями в 11-м экзоне гена KIT и гене PDGFRA (кроме D842V) лучше отвечают на лечение и обладают благоприятным прогнозом.

Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея и синдрома Карнея-Стратакиса связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы (SDH). Терапия ингибиторами тирозинкиназ в таких случаях неэффективна. У пациентов с диким типом могут выявляться мутации в генах SDH, KRAS, BRAF, NRAS.

В сложных случаях (трудности в установке морфологического или молекулярно-генетического диагноза, пациенты с триадой Карнея или с диким типом) уточняющую диагностику и лечение целесообразно проводить в специализированных онкологических учреждениях.

16.5. Лечение локализованных ГИСО.

Объем диагностических исследований зависит от локализации опухоли и должен соответствовать стандартам обследования пациентов, страдающих раком данной локализации. Хирургическое вмешательство, проведенное как можно раньше, является наилучшим вариантом лечения локализованных стромальных опухолей ЖКТ.

В случае, когда подслизистая опухоль в пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке имеет размер ≤ 2 см в диаметре и нет клинических проявлений заболевания, проводится динамическое наблюдение: эндоскопическая ультрасонография каждые 6–12 мес. При увеличении опухоли в размерах, пациентам выполняется лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия. Альтернативой может стать, принятое совместно с пациентом, решение о выполнении диагностической операции с целью получения гистологического материала и последующей верификацией диагноза. При наличии опухолевых образований > 2 см в диаметре стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии.

При локализации любого размера опухоли в тонкой, толстой или прямой кишке стандартным подходом является выполнение биопсии, лапароскопического или открытого удаления опухоли.

При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической/лапаротомической эксцизии.

16.6. Общие принципы лечения.

Ведущим методом лечения ГИСО является хирургический. Целью операции является выполнение R0 резекции. Пациентам с ГИСО оправданы выполнение экономных резекций, отступая от макроскопически видимого края опухоли не менее чем на 2 см. Энуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО. При клинически негативных лимфатических узлах лимфодиссекция не производится. Лапароскопическое удаление опухоли возможно при небольших размерах до 5.0 см. Случай разрыва опухоли, возникший спонтанно или в процессе хирургической резекции, должен быть зафиксирован, потому что он имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение вследствие контаминации брюшной полости. В случаях разрыва опухоли должны быть взяты смывы из брюшной полости.

При выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1) возможно выполнение повторной операции с учетом всех клинических факторов прогноза.

16.6.1. Лечение первично-резектабельных форм GIST.

Хирургическая R0 резекция является адекватной.

Пациентам высокой Группы риска (III–IV стадии заболевания) показано проведение адьювантной химиотерапии иматинибом (400 мг внутрь ежедневно) в течение 1 года.

Если выполнена R1 резекция, то необходимо рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства.

16.6.2. Лечение первично-нерезектабельных форм GIST.

При нерезектабельной опухоли и наличии метастазов лечение начинается с химиотерапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки. Лечебный эффект по данным КТ/МРТ оценивается каждые 3 месяца. Если опухоль становится резектабельной, рассматривается вопрос о выполнении радикального хирургического вмешательства (R0).

16.6.3. Лечение нерезектабельных форм GIST.

Стандартом первой линии химиотерапии является иматиниб в дозе 400 мг/сутки. При прогрессировании процесса дозу лекарственного средства повышают поэтапно до 800 мг/сутки. У пациентов с мутацией в 9 экзоне KIT-гена должна сразу использоваться высокая доза иматиниба (800мг/сутки, по 400мг два раза в день). Обнаружение мутации D842V в 18 экзоне гена PDGFRA, является маркером первичной резистентности опухоли к лекарственному средству. Лечение должно быть непрерывным. Непосредственно за прекращением лечения, практически во всех случаях ГИСО, следует относительно быстрая опухолевая прогрессия.

Эффективность лечения у большинства пациентов проявляется в уменьшении размера опухоли, но в некоторых случаях могут происходить только изменения в плотности опухоли по данным КТ-исследования или эти изменения могут предшествовать более позднему сокращению размеров опухоли. Некоторое увеличение размера опухоли может указывать на эффективность терапии, если одновременно с этим плотность опухоли по данным КТ уменьшилась. Внезапное выявление новых образований на КТ может быть связано с тем, что они становятся более визуализируемыми, когда теряют плотность. Следовательно, размер и плотность опухоли (должны рассматриваться как критерии эффективности проводимой терапии).

С другой стороны, опухолевая прогрессия может не сопровождаться изменениями размера опухоли. Некоторое увеличение плотности в пределах опухолевого образования может указывать на прогрессирование заболевания. Типичная картина прогрессирования – «узел в узле», при котором часть образования, ранее «ответившего» на лечение, приобретает повышенную плотность.

При прогрессировании заболевания или у пациентов нечувствительных к иматинибу, стандартом терапии второй линии является сунитиниб (по 50мг внутрь ежедневно в течение 4 недель, интервал между курсами – 2 недели).

При прогрессировании заболевания после 2-х стандартных линий лечения вариантом является применение лекарственного средства регорафениба. Рекомендуемая суточная доза составляет 160 мг (4 таблетки по 40 мг). Лекарственное средство назначается один раз в сутки в течение 3 недель. В последующую неделю (4-я неделя от начала лечения) следует перерыв в приеме лекарственного средства. Период продолжительностью 4 недели от начала приема является одним курсом лечения.

Оперативное лечение может рассматриваться в качестве паллиативной меры у отдельных пациентов при ограниченном характере прогрессирования. Так же могут быть рассмотрены такие методы локального лечения, как, например, абляция и эмболизация.

16.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

КТ каждые 3–4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет, и затем ежегодно. При опухолях с низким риском контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет.

ГЛАВА 17 РАК ЛЕГКОГО (ICD-O C34)

Таблица 17.1

Основные статистические показатели С34

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	4 261	4 371

Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	45	46
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18,4	17,8
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,8	14,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	39,0	37,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,8	30,5
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	53,3	49,2
Умерло от злокачественных новообразований	3 026	2 987
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	31,9	31,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	70,9	68,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	9 749	10 296
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	38,0	36,3

Таблица 17.2

Гистологическая классификация (ВОЗ, 2015 г.).

Аденокарцинома:	8140/3
Лепидик	8250/3
Ацинарная	8551/3
Папиллярная	8260/3
Микропапиллярная	8265/3
Солидная	8230/3
Инвазивная муцинозная	8253/3
Смешанная инвазивная и неинвазивная муцинозная	8254/3
Коллоидная	8480/3
Фетальная	8333/3
Кишечного типа	8144/3
Минимально инвазивная аденокарцинома	
Немуцинозная	8256/3
Муцинозная	8257/3
Прединвазивные поражения	
Атипическая аденоматозная гиперплазия	8250/0
Аденокарцинома in situ	
Немуцинозная	8250/2
Муцинозная	8253/2
Плоскоклеточный рак	8070/3
Ороговевающий	8071/3
Неороговевающий	8072/3
Базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3
Прединвазивные поражения	
Плоскоклеточный рак in situ	8070/2
Нейроэндокринные опухоли	
Мелкоклеточный рак	8041/3
Комбинированный мелкоклеточный рак	8045/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Карциноидные опухоли	
Карциноид типичный	8240/3
Карциноид атипический	8249/3
Прединвазивные поражения	
Диффузная идиопатическая легочная клеточная нейроэндокринная гиперплазия	8040/0
Крупноклеточный рак	8012/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3

Саркоматозный рак	
Плеоморфная карцинома	8022/3
Веретенноклеточная карцинома	8032/3
Гигантоклеточная карцинома	8031/3
Карциносаркома	8980/3
Легочная бластома	8972/3
Неклассифицируемый рак	
Лимфоэпителиомоподобный рак	8082/3
NUT карцинома	8023/3
Рак бронхиальных желез	
Мукоэпидермоидный рак	8430/3
Аденокистозный рак	8200/3
Эпителиально-миоэпителиальный рак	8562/3
Плеоморфная аденома	8940/0

TNM Классификация (8-я редакция, 2017 г.).

Классификация применима к раку легкого, включая немелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак и бронхопульмонарные карциноидные опухоли. Это не касается сарком и других редких опухолей.

Должно быть гистологическое подтверждение болезни и разделение случаев по гистологическому типу.

Анатомические части

Главный бронх (C34.0)

Верхняя доля (C34.1)

Средняя доля (C34.2)

Нижняя доля (C34.3)

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфоузлами являются внутригрудинные узлы (медиастинальные, корневые, долевые, междолевые, сегментарные и субсегментарные), лестничные и надключичные лимфатические узлы.

Клиническая классификация TNM

T – первичная опухоль

TX	Первичная опухоль не может быть оценена или опухоль, доказанная наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальных смывах, но не выявляемая при лучевой диагностике или бронхоскопии
T0	Нет доказательства первичной опухоли
Tis	Рак in situ ^a
T1	Опухоль 3 см и менее в наибольшем измерении, окруженная легочной паренхимой или висцеральной плеврой, без инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (т.е. не в главном бронхе) ^b
T1mi	Минимально инвазивная аденокарцинома ^c
T1a	Опухоль размером 1 см или меньше в наибольшем измерении ^b
T1b	Опухоль размером более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении ^b
T1c	Опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении ^b
T2	Опухоль более 3 см, но не более 5 см, или опухоль с любой из этих характеристик ^d : поражает главный бронх независимо от расстояния до карины, но без вовлечения карины поражает висцеральную плевру, сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется до прикорневой области, вовлекая как часть, так и все легкое
T2a	Опухоль более 3 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
T2b	Опухоль более 4 см, но не более 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль более 5 см, но не более 7 см или опухоль, которая непосредственно поражает что-либо из следующего: париетальную плевру, Грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, перикард; или отдельный опухолевый узел (узлы) в той же доле
T4	Опухоль более 7 см или любого размера, которая поражает любое из следующего: диафрагму, средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; отдельный опухолевый узел (узлы) в другой доле на стороне поражения

N – регионарные лимфатические узлы

NX	Регионарные лимфоузлы невозможно оценить
N0	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных прикорневых лимфоузлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прорастания опухолью
N2	Метастазы в ипсилатеральных средостенных и/или субкаринальных лимфоузлах
N3	Метастазы в контралатеральных лимфоузлах средостения, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных прескаленных или надключичных лимфоузлах

M – отдаленные метастазы

M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Отдельный опухолевый узел (узлы) в контралатеральной доле; метастазы по плевре или перикарду, злокачественный плевральный или перикардиальный выпот ^c
M1b	Одиночный вне Грудной метастаз в одном органе ^f
M1c	Множественные вне Грудные метастазы в одном или нескольких органах

Примечание:

a. Включает аденокарциному *in situ* и плоскоклеточный рак *in situ*.

b. Необычное поверхностное распространение опухоли любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным стенкой бронха, которая может распространяться проксимально к главному бронху, также классифицируется как T1a.

c. Одиночная аденокарцинома (не более, чем 3 см в наибольшем измерении) преимущественным типом роста лепидик и глубиной инвазии не более, чем 5 мм в наибольшем измерении в любом одном фокусе.

d. T2 опухоли с этими характеристиками классифицируются как T2a, если размер составляет 4 см или меньше, или не может быть определен и T2b при размере более 4 см, но не больше 5 см.

e. Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легкого происходят из-за опухоли. У немногих пациентов, однако, многочисленные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости на опухоль отрицательные, и жидкость не геморрагическая и не экссудат. Когда эти данные и клиническая оценка указывают, что выпот не связан с опухолью, выпот следует исключить как элемент стадирования, и пациента следует классифицировать как M0.

f. Включает поражение одного не регионарного лимфоузла.

Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

Гистологическое исследование образца(ов) прикорневой и медиастинальной лимфаденэктомии обычно включает 6 или более лимфоузлов. Три из этих узлов должны быть медиастинальными, включая субкарнальные узлы, и 3 – из узлов N1. Желательно обозначать лимфоузлы в соответствии со схемой и таблицей определений IASLC, приведенными в дополнении TNM. Если все исследованные лимфоузлы не поражены, но их количество меньше, классифицируются как pN0.

Таблица 17.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Скрытый рак	TX	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IA1	Tmi, T1a	N0	M0
Стадия IA2	T1b	N0	M0
Стадия IA3	T1c	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIA	T2b	N0	M0
Стадия IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0

Стадия IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Стадия IIIC	T3, T4	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любой N	M1a,v
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1c

Прогностические факторы – немелкоклеточный рак легкого

Таблица 17.4

Прогностические факторы у радикально оперированных пациентов

Прогностические факторы	Определяемые опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Главные	Категория T Категория N Метастаз в л/узле с выходом за капсулу	Потеря веса Общее состояние	Края отсечения Адекватность медиастинальной лимфодиссекции
Дополнительные	Гистологический тип Степень дифференцировки Инвазия сосудов Размер опухоли	Пол	
Новые и перспективные	Молекулярные/ биологические маркеры	Качество жизни Семейный статус	

Таблица 17.5

Прогностические факторы при распространенном (местно-распространенном или метастатическом) немелкоклеточном раке легкого

Прогностические факторы	Определяемые опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Главные	Стадия Обструкция верхней полой вены Одиночный метастаз Количество пораженных Групп лимфоузлов	Потеря веса Общее состояние	Химиотерапия Таргетная терапия
Дополнительные	Количество органов с метастазами Плевральный выпот Метастазы в печени Гемоглобин Лактатдегидрогеназа Альбумин	Пол Выраженность симптомов	
Новые и перспективные	Молекулярные/ биологические маркеры	Качество жизни Семейный статус Тревога/ депрессия	

Таблица 17.6

Анатомо-топографические Границы Групп лимфоузлов легких и средостения

№ и название Групп лимфоузлов	Анатомические Границы
I Лимфоузлы нижние шейные, надключичные и яремной вырезки	Верхняя: нижний край перстневидного хряща Нижняя: ключицы и верхний край рукоятки Грудины Середина шейной части трахеи является Границей для правых и левых лимфоузлов (1R, 1L)

2 Верхние паратрахеальные лимфоузлы	2R Верхняя: верхушка правого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки Грудины Нижняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей 2L Верхняя: верхушка левого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки Грудины Нижняя: верхний край дуги аорты Левая боковая стенка трахеи является Границей 2R и 2L
3 Преваскулярные и ретротрахеальные Лимфоузлы	3a Преваскулярные Справа Верхняя: верхушка Грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи Передняя: задняя поверхность Грудины Задняя: передняя поверхность верхней полой вены Слева Верхняя: верхушка Грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи Передняя: задняя поверхность Грудины Задняя: левая сонная артерия 3r: Ретротрахеальные Верхняя: верхушка Грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи
4 Нижние паратрахеальные лимфоузлы	4R: правые паратрахеальные и претрахеальные лимфоузлы, расположенные до левой боковой Границы трахеи Верхняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей Нижняя: нижний край v. azygos 4L: левые паратрахеальные лимфоузлы, расположенные между левым боковым краем трахеи и артериальной связкой Верхняя: верхний край дуги аорты Нижняя: верхний край левой легочной артерии
5 Субаортальные (аорто-легочного окна) Лимфоузлы	Расположены кнаружи от артериальной связки Верхняя: нижний край дуги аорты Нижняя: верхний край левой легочной артерии
6 Парааортальные лимфоузлы	Расположены на дуге аорты впереди и кнаружи от восходящей аорты Верхняя: касательная линия к верхнему краю дуги аорты Нижняя: нижняя Граница дуги аорты
7 Субкаринальные лимфоузлы	Верхняя: карина трахеи Нижняя: верхняя Граница нижнедолевого бронха слева, нижняя Граница промежуточного бронха справа
8 Параэзофагеальные лимфоузлы	Расположены вдоль пищевода справа или слева от средней линии, исключая субкаринальные лимфоузлы Верхняя: верхняя Граница нижнедолевого бронха слева, нижняя Граница промежуточного бронха справа Нижняя: диафрагма
9 Лимфоузлы легочной связки	Расположены в легочной связке Верхняя: нижняя легочная вена Нижняя: диафрагма
10 Лимфоузлы корня легкого	Прилежат к главным бронхам и сосудам корня легкого, включая проксимальные части легочных вен и легочных артерий Верхняя: нижний край v. azygos справа, верхний край легочной артерии слева Нижняя: зона междолевых лимфоузлов
11 Междолевые лимфоузлы	Расположены между долевыми бронхами. Справа выделяют дополнительные подкатегории: #11s: между верхним долевым бронхом и промежуточным #11i: между среднедолевым и нижнедолевым бронхами
12 Долевые лимфоузлы	Прилежат к долевым бронхам
13 Сегментарные лимфоузлы	
14 Субсегментарные лимфоузлы	Прилежат к субсегментарным бронхам

Границы между правыми и левыми Группами 2 и 4 лимфоузлов проходит по левому краю трахеи.

Диагностические мероприятия.

Морфологическая верификация опухоли.

Периферический рак – микроскопическое исследование мазков из субсегментарного и сегментарного бронхов пораженного сегмента легкого, взятых при фибробронхоскопии. Интраоперационно для морфологического подтверждения выполняется пункционная биопсия опухоли, при ее неэффективности – атипичная резекция легкого с опухолью (при небольших и поверхностно расположенных опухолях) или биопсия опухоли в случае невозможности атипичной резекции. У неоперабельных пациентов с периферическим раком легкого при отрицательных данных бронхоскопии выполняется трансторакальная пункционная биопсия опухоли тонкой иглой под рентгенологическим контролем.

Центральный рак – биопсия опухоли при фибробронхоскопии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Отдаленные метастазы – пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или КТ при поражении печени, почек, надпочечников. Пункционная или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

Лабораторные исследования.

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

Функциональные исследования.

электрокардиография,
определение функции внешнего дыхания (ОФВ₁),
высота подъема по лестнице (лестничный тест),

Молекулярно-генетические исследования проводятся у пациентов с распространенным НМКРЛ, если предполагается таргетная терапия.

Мутации гена EGFR наблюдаются в 10–15 % аденокарцином среди пациентов европейских популяций. Эти мутации характерны для женщин, пациентов молодого возраста и некурящих.

Сенсибилизирующие мутации – делеции внутри рамки считывания в 19 экзоне (Exon19del), точковые мутации (L858R, L861Q) в 21 экзоне и в 18 экзоне (G719X), указывают на эффективность таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

Мутации в 20 экзоне свидетельствуют о резистентности к ингибиторам ТК.

Мутация T790M указывает на приобретенную резистентность к ингибиторам ТК.

Перестройка гена ALK выявляется у 2–7 % пациентов с аденокарциномой, чаще у некурящих мужчин молодого возраста. Определяет чувствительность к терапии ингибиторами ALK – кризотинибом и др.

Перестройка гена ROS1 встречается в 1–2 % пациентов с аденокарциномой, чаще у молодых некурящих женщин. Определяет чувствительность к кризотинибу.

Мутации гена KRAS встречаются в 25–38 % при аденокарциноме и, обычно, не сочетаются с мутациями EGFR и перестройками ALK и ROS1. Указывают на неэффективность таргетной терапии.

Определение степени распространенности опухоли.

Фибробронхоскопия выполняется у всех пациентов с I–III стадией.

Стандартным исследованием при оценке операбельности пациентов является компьютерная томография (КТ) органов Грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (печень, надпочечники). При центральном раке легкого показана КТ с

контрастированием. При раке легкого с синдромом Панкоста дополнительно выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ).

При мелкоклеточном раке легкого для стадирования выполняется КТ головного мозга или МРТ, а также исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

У пациентов с клинической II–III стадией рака легкого, подлежащих хирургическому лечению или лучевой терапии по радикальной программе, выполняется ФДГ ПЭТ/КТ. Выявленные отдаленные одиночные метастазы требуют морфологического подтверждения.

У пациентов с массивным метастатическим поражением лимфоузлов средостения, когда невозможно измерить отдельный лимфоузел, КТ оценка поражения лимфоузлов средостения является достаточной.

Необходимо исключить метастатическое поражение лимфоузлов средостения путем биопсии, если:

имеются увеличенные лимфоузлы в средостении (≥ 1 см в наименьшем измерении) по данным КТ;

выявляются метаболически активные лимфоузлы средостения по данным ФДГ ПЭТ/КТ;

Инвазивная оценка медиастинальных лимфоузлов производится с помощью медиастиноскопии. Также, может применяться трансбронхиальная игольная биопсия (группы лимфоузлов № 1, 2, 4, 7) и пищеводная ультразвуковая эндоскопия (группы лимфоузлов № 1, 2, 4, 7, 8, 9). Биопсия лимфоузлов № 5–6 производится при парастернальной медиастиноскопии или видео-ассистированной тораскопии (ВАТС).

ВАТС выполняется, также, при наличии КТ признаков распространения опухолевого процесса на структуры средостения (аорту, легочный ствол, миокард, позвоночник, верхнюю полую вену), диссеминации по плевре и метастазов в противоположном легком для подтверждения распространенности опухоли. В случае невозможности проведения ВАТС, а также ее не информативности, завершающим методом диагностики распространенности опухоли служит диагностическая торакотомия.

При мелкоклеточном раке легкого для стадирования выполняется КТ головного мозга, а также исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

Сцинтиграфия костей (если невозможна ПЭТ/КТ) выполняется при подозрении на наличие метастазов (повышение уровня щелочной фосфатазы, Са в сыворотке крови, боли). Положительные данные сцинтиграфии у операбельных пациентов должны быть подтверждены рентгенологическим исследованием или биопсией.

Метастазы в печени и надпочечнике, по данным КТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ, по возможности верифицируются с помощью пункционной биопсии. Метастаз в левом надпочечнике может быть верифицирован при пищеводной ультразвуковой эндоскопии. Очаги небольших размеров, недоступные для биопсии, когда распространенность первичной опухоли соответствует I–II стадии, не являются противопоказанием для хирургического лечения.

Общие принципы лечения.

Хирургическое лечение рака легкого

Немелкоклеточный рак

I стадия

Лобэктомия с полной медиастинальной лимфодиссекцией на стороне поражения является минимальным стандартным объемом радикального хирургического вмешательства. Операция может выполняться с применением видео-ассистированной торакоскопической техники.

Сублобарные резекции допустимы у пациентов с низкими функциональными показателями, если лобэктомия сопряжена с высоким операционным риском. Края резекции легкого должны отстоять от опухоли не менее, чем на 2 см.

Морфологическому исследованию подвергаются все регионарные лимфоузлы, маркированные хирургом согласно таблице 5.

II стадия

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого является основанием для выполнения лобэктомии, в том числе с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронхов.

При опухолевом поражении устья верхнедолевого бронха справа может быть выполнена лобэктомия с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов, в т.ч. с резекцией и пластикой легочной артерии. Локализация опухоли в проксимальном отделе нижнедолевого бронха требует выполнения нижней билобэктомии.

При распространении опухоли на промежуточный бронх, главный бронх, а также на паренхиму другой доли выполняется пульмонэктомия. К данному объему операции прибегают также при метастатическом поражении внутрилегочных лимфоузлов за пределами пораженной доли.

При расширенных операциях резекция смежных структур должна производиться в пределах здоровых тканей, что подтверждается срочным морфологическим исследованием краев резекции.

В крае отсечения бронха при морфологическом исследовании не должно быть опухолевых клеток. При невозможности проведения срочного морфологического исследования край отсечения бронха должен отстоять не менее 15 мм от опухоли.

При метастатическом поражении более 2 Групп лимфоузлов N1 после операции проводится адьювантная химиотерапия в количестве 4 курсов (схема 1).

III стадия

III стадия НМРЛ – неоднородная Группа опухолей, различающихся как своим размером, наличием инвазии в окружающие структуры средостения, так и характером поражения медиастинальных лимфоузлов.

При T3N1 технически всегда выполнима расширенная пульмонэктомия с резекцией Грудной стенки или перикарда в сочетании с полной медиастиальной лимфодиссекцией. При центральном раке с инвазией легочных сосудов до перикарда, выполняется интраперикардальная обработка сосудов. При поражении внутривнутриперикардиальных отрезков и устьев легочных вен выполняется резекция левого предсердия с помощью линейного сшивающего аппарата или путем наложения сосудистого зажима на предсердие с последующим ручным швом.

Если опухоль переходит на главный бронх, возможна бронхопластическая лобэктомия или трахеопластическая пульмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи (клиновидной или циркулярной).

Лечебная тактика при T1-3N2 определяется характером поражения медиастинальных лимфоузлов:

одиночные метастазы в пределах 1–2 Групп медиастинальных лимфоузлов, выявляемые при торакотомии, не должны служить причиной отказа от радикальной операции. После операции проводятся 4 курса адьювантной химиотерапии (схема 1).

при поражении одиночных медиастинальных лимфоузлов, выявляемых инвазивными методами стадирования до операции, лечение следует начинать с 2 курсов неоадьювантной химиотерапии (схема 1) с последующим хирургическим вмешательством у пациентов без признаков прогрессирования опухоли. После операции проводятся 2 курса адьювантной химиотерапии (схема 1).

при более распространенном поражении медиастинальных лимфоузлов (3 Группы и более) хирургическое вмешательство не рекомендуется в связи с плохими отдаленными результатами, кроме случаев осложненного течения заболевания (кровохарканье, распад и др.).

У отдельных пациентов с НМРЛ T4N0-2 при врастании опухоли в крупные сосуды средостения (верхняя полая вена, аорта), левое предсердие, тела позвонков или трахею возможно выполнение радикальной операции с резекцией вовлеченных структур. При не осложненном течении лечение следует начинать с 2 курсов неоадьювантной

химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством у пациентов без признаков прогрессирования опухоли. После операции у пациентов с pN2 проводятся 2 курса адъювантной химиотерапии. При отсутствии соответствующего медицинского обеспечения пациенты направляются в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова.

Пациенты с НМРЛ IIIВ (N3) стадии с являются неоперабельными.

После нерадикальной операции (R1–2) выполняется резекция, если возможно, или проводится химиолучевая терапия в РОД 2Гр до СОД 54Гр (при R1) и СОД 66Гр (при R 2) либо при невозможности проведения химиотерапии – лучевая терапия в РОД 2Гр до СОД 60Гр (при R 1) и СОД 70Гр (при R2) на зоны опухолевого поражения.

IV стадия.

При IV стадии НМРЛ хирургическое лечение оправдано при резектабельном РЛ и синхронном одиночном метастазом в головном мозгу или надпочечнике, а также при метасинхронных одиночных метастазах в этих органах, развившихся после резекции легкого.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном одиночном метастазе в головном мозгу тактика лечения тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза. При возможности на первом этапе выполняется хирургическое удаление метастаза и адъювантная лучевая терапия с последующей радикальной операцией на легком при отсутствии прогрессирования процесса.

При синхронном метастазе в печени или надпочечнике возможно одномоментное выполнение радикальной операции на легком и этих органах.

При одиночном метастазе в противоположном легком (M1a, IV стадия) хирургическое лечение, если возможно, выполняется поэтапно, как при двух синхронных первичных опухолях.

Паллиативные операции при раке легкого выполняются по жизненным показаниям, если возможно: при распаде в опухоли или ателектазе и угрозе легочного кровотечения.

Для реканализации трахеи и главных бронхов при опухолевой обструкции могут применяться стентирование, лазерная и фотодинамическая терапия. При трахеопищеводном свище показана установка пищевода стента.

Мелкоклеточный рак.

Хирургическому лечению подлежат пациенту с распространенностью опухоли T1–2N0. Принципы хирургического лечения те же, что и при немелкоклеточном раке легкого.

После операции проводится 4 курса адъювантной химиотерапии (схемы 3–4) с профилактическим облучением головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) либо 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) между 2-м и 3-м курсами химиотерапии.

При большем распространении опухоли без отдаленных метастазов показано химиолучевое лечение. У пациентов с отдаленными метастазами проводится химиотерапия, лучевая терапия может применяться у отдельных пациентов с паллиативной целью.

Лучевая (химиолучевая) терапия немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

Лучевая терапия при немелкоклеточном раке легкого проводится с использованием конформного 3D, IMRT, VMAT или 4D планирования (при наличии соответствующих радиотерапевтических установок). При проведении предлучевой подготовки целесообразно использовать данные ПЭТ-КТ исследования при возможности.

Лучевая (химиолучевая) терапия проводится пациентам, которым радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием, при отказе пациента от хирургического лечения или при первично нерезектабельной опухоли IIIА-В стадии.

Абсолютными противопоказаниями для облучения являются:

интроскопически определяемое прорастание опухолью слизистой пищевода, некупируемое состояние пациента по шкале Карновского 40 % и менее.

Относительными противопоказаниями являются:

наличие рентгенологически определяемого распада центральной опухоли бронхов более 1 см в диаметре, сопровождающегося кровохарканьем, тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и др.) и острые инфекционные заболевания, активная форма туберкулеза легких, анемия ($Hb < 80 \text{ г/л}$), лейкопения ($L < 2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($Tr < 75 \times 10^9/\text{л}$), выраженные нарушения функции жизненно важных органов и систем: сердечно-сосудистой системы (недостаточность IIВ ст. и более), печени (билирубин $> 60 \text{ ммоль/л}$), почек (креатинин $> 165 \text{ мкмоль/л}$), перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, психические расстройства в период обострения.

При наличии относительных противопоказаний лучевую терапию следует отложить до их устранения либо тактику специального лечения определить консилиумом.

Методика лучевой (химиолучевой) терапии немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

В случае невозможности проведения хирургического лечения у пациентов I–II стадии при отсутствии противопоказаний проводится лучевая, а при III стадии заболевания – химиолучевая терапия по радикальной программе в РОД 2 Гр СОД 66–70 Гр (при лучевой) и СОД 60–70 Гр (при химиолучевой терапии). При проведении химиолучевой терапии предпочтительно использовать одновременное (конкурентное) проведение лекарственного и лучевого компонентов лечения последовательному. Целесообразность проведения химиолучевой терапии и ее особенности определяются совместным осмотром химиотерапевта и радиационного онколога. При наличии морфологически подтвержденного опухолевого плеврита и/или перикардита лечение проводится как при IV стадии заболевания.

Объем облучения при дистанционной лучевой терапии включает при центральном раке опухоль и зону регионарного метастазирования. При периферическом раке легкого добавочный объем тканей за пределами Границ опухоли определяется степенью смещения опухоли при дыхании пациента. Лучевая терапия по радикальной программе, а также как компонент комбинированного и комплексного лечения, должна проводиться в условиях объемного (3D) планирования и конформного облучения. При проведении паллиативного и симптоматического лучевого лечения при планируемой СОД, не превышающей 40 Гр, возможно использование лучевой терапии после двухмерного (2D) планирования.

Облучение осуществляется тормозным излучением линейного ускорителя или при отсутствии ускорительной техники фотонным излучением на гамма-терапевтических установках.

При проведении конформной лучевой терапии в условиях объемного планирования в объем облучения (GTV) включаются все определяемые по данным клинического, инструментального и рентгенологического (включая ПЭТ) опухолевые очаги (первичная опухоль и регионарные лимфоузлы). При отсутствии данных ПЭТ исследования в объем облучения включается первичная опухоль и все лимфоузлы размером более 1 см, выявляемые при КТ исследовании в зонах, определяемых как пораженные. При центральном раке легкого для клинического объема облучения (CTV) к GTV добавляется зона в 1 см во всех направлениях и для планируемого объема облучения (PTV) к CTV добавляется зона в 0,5 см во всех направлениях. При периферическом раке легкого для первичного очага PTV определяется индивидуально в зависимости от смещения опухоли при дыхании, а для регионарных лимфоузлов PTV соответствует таковой как при центральном раке легкого. В случае, если лучевая терапия не является первичным методом лечения, при планировании должны учитываться данные о состоянии опухолевого поражения (по данным КТ и/или ПЭТ исследования) до проведения специального противоопухолевого лечения (химиотерапия и/или хирургия).

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

Легкие: дозу облучения 20 Гр должно получить не более 35 % объема каждого органа при средней дозе на оба легкие $< 20 \text{ Гр}$. Средняя доза на единственное оставшееся после пульмонэктомии легкое не должна превышать 8,5 Гр.

Спинальный мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть <50 Гр при стандартном (2 Гр) режиме фракционирования и <41 Гр при облучении дважды в день при РОД 1,5 Гр.

Сердце: дозу облучения 40 Гр должно получить не более 80 % объема органа, 45 Гр – <60 % и 60 Гр – <30 % объема органа. Средняя доза на сердце не должна превышать 35 Гр.

Пищевод: средняя доза облучения органа должна быть не более 34 Гр.

Плечевое сплетение: доза облучения должна быть не более 66 Гр.

Паллиативная лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого.

Паллиативное лучевое лечение проводится в 1 или 2 этапа с интервалом между ними в 2–3 недели. На первом этапе РОД 4Гр (предпочтительно по 2 Гр две фракции в день с интервалом не менее 6 часов (дневная доза 4Гр), 14 фракций, СОД 28 Гр. В случае резорбции опухоли >50 % и отсутствии отдаленных метастазов (M1) на втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, при необходимости может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 30Гр в режиме классического фракционирования.

Через 1–1,5 месяца после завершения лучевой (химиолучевой) терапии по радикальной программе проводится обследование пациента (рентгенологическое, бронхоскопическое). Если сохраняется остаточная опухоль, рассматривается возможность применения полихимиотерапии либо проведения дополнительного курса лучевой терапии прицельно на очаг поражения в СОД 30 Гр (РОД 2 Гр).

Целесообразность проведения химиолучевой терапии определяется консилиумом.

Возможно проведение эндобронхиальной лучевой терапии, показания к которой устанавливаются консилиумом.

Методика химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого.

Специальное лечение неоперабельных пациентов мелкоклеточным раком легкого начинается с курсов полихимиотерапии.

Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого проводится с использованием конформного 3D, IMRT, VMAT или 4D планирования (при наличии соответствующих радиотерапевтических установок). При проведении предлучевой подготовки целесообразно использовать данные ПЭТ-КТ исследования при возможности.

При проведении лучевой терапии по радикальной программе после окончания 4–6 (для пациентов, у которых объем опухолевого поражения ограничен ипсилатеральной половиной Грудной полости при отсутствии отдаленных метастазов – после окончания 1–2) курсов ПХТ проводится дистанционная лучевая терапия.

Хотя для включения в объем облучения пораженных зон должны учитываться данные КТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ исследования до начала ПХТ, объемы облучения могут быть уменьшены до объемов опухолевого поражения, определяемым после окончания курсов ПХТ. Дистанционная лучевая терапия осуществляется при РОД 1,5 Гр два раза в день при интервале между фракциями 6 часов (дневная доза 3Гр) до СОД 45 Гр или при РОД 2 Гр до СОД 60–70 Гр.

В случае полной регрессии первичных опухолевых очагов проводится облучение всего головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) либо по 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю).

Паллиативная лучевая терапия мелкоклеточного рака легкого.

Паллиативная лучевая терапия проводится пациентам с наличием отдаленных метастазов (M1) либо отдельно лежащих опухолевых узлов в легочной ткани (T3-T4 N1-3 M0) после завершения курсов ПХТ и, как правило, ограничивается локальным облучением зон опухолевого поражения, угрожающих жизни либо существенно ухудшающих качество жизни пациента.

Синдром сдавления верхней полой вены.

При мелкоклеточном раке легкого лечение начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия по вышеуказанным схемам.

При немелкоклеточном раке легкого проводится лучевая терапия: РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Через 2–3 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При одышке и/или ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии пациента разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

Отдаленные метастазы.

При наличии отдаленных метастазов (IV стадия заболевания) в первую очередь рассматривается возможность проведения специального противоопухолевого лекарственного лечения. При невозможности его проведения либо после завершения запланированной полихимиотерапии рассматриваются следующие возможности лучевого лечения.

I вариант. При удовлетворительном состоянии пациента и наличии синхронного солитарного метастаза проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленного метастаза.

II вариант. При тяжелом состоянии пациента, но не менее 40 % по шкале Карновского, и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны поражения, являющиеся причиной нарушения функций жизненно важных органов либо выраженного болевого синдрома.

Лечение рецидивов и метастазов рака легкого.

Рецидив в средостении и надключичных лимфоузлах.

При рецидиве в средостении и надключичных лимфоузлах проводится паллиативная лучевая или химиолучевая терапия. Программа лучевой терапии зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс лучевой терапии по радикальной программе по одной из вышеописанных методик в зависимости от морфологической формы опухоли. Если на предыдущих этапах лечения использовалась лучевая терапия в том или ином объеме, речь идет о дополнительной лучевой терапии, эффект которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30–40 Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится РОД 2 Гр, СОД до 30–60 Гр в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения.

Метастазы в головном мозгу.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном солитарном метастазе в головном мозгу тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

Облучается весь головной мозг в РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (либо РОД 3 Гр, СОД 30 Гр), затем при наличии одиночного (одиночных) метастазов и положительного эффекта от облучения всего головного мозга при отсутствии других очагов опухолевого поражения прицельно облучается зона метастаза РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60 Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо, при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования, с использованием стереотаксической радиохирургии. При наличии остаточного солитарного метастатического очага через 1–1,5 месяца после окончания облучения головного мозга тактика лечения определяется консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и клинического онколога индивидуально для каждого пациента.

Второй метастатический рак легкого или метастазы в легком.

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй метастатический рак легкого, подлежащий хирургическому удалению. Лучевая терапия при солитарном очаге заключается в локальном облучении зоны поражения до СОД 60 Гр, при наличии нескольких очагов проводится облучение всего легкого РОД 3,3 Гр через день до СОД 13,2 Гр. Дальнейшая тактика лечения определяется консилиумом.

Метастатическое поражение костей.

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При отсутствии мягкотканого компонента и признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) преимущественным методом лечения является однократное облучение в РОД 8 Гр, при наличии мягкотканого компонента и/или признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) проводится фракционированное облучение в РОД 3Гр СОД 30 Гр либо РОД 4 Гр СОД 24–28 Гр.

Метастазы в печени.

При выявлении метакронного солитарного метастатического очага в печени у пациентов с немелкоклеточным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиационного онколога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза РОД 2–4 Гр, СОД экв. 40–60 Гр.

При множественном поражении у пациентов с мелкоклеточным раком легкого возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Метастазы в надпочечнике.

При метастатическом поражении надпочечника у пациентов с немелкоклеточным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза. Облучение проводится на зону метастаза РОД 2–4 Гр, СОД до эквивалентной 60 Гр.

Химиотерапия рака легкого.

Проводится у пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIB–IV стадии с паллиативной целью, и у неоперабельных пациентов с мелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии.

Немелкоклеточный рак:

1. Винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

2. Паклитаксел 135–175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

Карбоплатин AUC 6 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

3. Цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

4. Цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Интервал между курсами 3 недели

5. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день

Интервал между курсами 3 недели.

6. При наличии мутаций в 19 или 21 экзонах гена рецептора эпидермального фактора роста в опухоли могут быть использованы ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб или эрлотиниб или афатиниб), а при ALK-позитивной или ROS1-позитивной опухоли – кризотиниб. Возможность назначения этих лекарственных средств определяется мультидисциплинарным консилиумом.

Эрлотиниб 150 мг per os ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Кризотиниб 250 мг per os дважды в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Монохимиотерапия:

1. Паклитаксел 80 мг/м² внутривенно еженедельно;
2. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни;

Интервал между курсами 3 недели.

3. Винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно или 50–60 мг/м² внутрь еженедельно.

Мелкоклеточный рак:

1. Этопозид 100–120 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3 дни;

Цисплатин 60–75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

2. Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3 дни;

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

3. CAV

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Доксорубицин 45 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Винкристин 1 мг/м² (максимальная доза 2 мг) внутривенно в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

4. Паклитаксел 135–175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией; Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

5. Иринотекан 65 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 30 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 8-й дни;

Интервал между курсами 3 недели.

Лечение рака легкого в зависимости от стадии.

Таблица 17.7

Лечение немелкоклеточного рака легкого

Стадия I	Стадия IIIA-IIIВ (неоперабельные пациенты)
Лобэктомия Лучевая (химиолучевая) терапия Сублобарная резекция	Химиолучевая терапия Химиотерапия Лучевая терапия
Стадия II	Стадия IV
Радикальная операция +/- адьювантная химиотерапия Химиолучевая/лучевая терапия	Химиотерапия Лучевая терапия
Стадия IIIA-B (операбельные пациенты)	
Радикальная операция +/- адьювантная химиотерапия Неoadьювантная химиотерапия + радикальная операция + адьювантная химиотерапия Химиолучевая/лучевая терапия	

Лечение мелкоклеточного рака легкого

Стадия I–IIA (N0)	Стадия IIB–IIIB
Радикальная операция с адъювантной полихимиотерапией + профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ) Химиолучевая терапия ± ПОГМ	Химиолучевая терапия
	Химиотерапия
	В случае полной регрессии опухоли – ПОГМ
	Стадия IV
	Химиотерапия
	Лучевая терапия с паллиативной целью

Наблюдение, сроки и объем обследования.

В течение первых двух лет после радикальной операции или химиолучевой терапии по радикальной программе каждые 3 месяца проводится врачебный осмотр. При НМРЛ КТ ОГК выполняется каждые 6 мес., при МКРЛ – каждые 4 мес. Другие исследования выполняются по показаниям.

После 2 лет наблюдения периодичность контрольных обследований составляет 1 год.

ГЛАВА 18

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С47-49, С38.1-38.3)

18.1. Основные статистические показатели С47-49 (таблица 18.1).

Таблица 18.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	312	384
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	3,3	4,0
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,9	21,9
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	21,8	16,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,9	27,3
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,5	15,9
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	26,9	24,6
Умерло от злокачественных новообразований	156	186
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	1,6	2,0
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	51,7	49,6
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	2480	2885
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	61,9	62,9

18.1.1. Основные статистические показатели С38.1-38.3 (таблица 18.2).

Таблица 18.2

Основные статистические показатели С38.1-38.3

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	17	26
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,2	0,3

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	15,4
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,5	19,2
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,8	23,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,8	11,5
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	24,1	28,6
Умерло от злокачественных новообразований	15	12
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,2	0,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	88,2	46,2
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	186	226
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	62,6	64,6

18.2. Гистологическая классификация (приведены наиболее часто встречаемые гистологический подтипы)

Саркома, БДУ	[8800/3]
Веретенноклеточная саркома	[8801/3]
Гигантоклеточная саркома	[8802/3]
Мелкоклеточная саркома	[8803/3]
Эпителиоидная саркома	[8804/3]
Недифференцированная саркома	[8805/3]
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	[8806/3]

ФИБРОМАТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Фибросаркома, БДУ	[8810/3]
Фибромиксосаркома	[8811/3]
Периостальная фибросаркома	[8812/3]
Фасциальная фибросаркома	[8813/3]
Фибросаркома младенцев	[8814/3]
Злокачественная солитарная фиброзная опухоль	[8815/3]
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	[8830/3]
Выбухающая дерматофибросаркома, БДУ	[8832/3]
Пигменттированная выбухающая дерматофибросаркома	[8833/3]

ОПУХОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Липосаркома, БДУ	[8850/3]
Высокодифференцированная липосаркома	[8851/3]
Миксоидная липосаркома	[8852/3]
Круглоклеточная липосаркома	[8853/3]
Плеоморфная липосаркома	[8854/3]
Смешанная липосаркома	[8855/3]
Фибробластическая липосаркома	[8857/3]
Дедифференцированная липосаркома	[8858/3]

МИОМАТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Лейомиосаркома	[8890/3]
Эпителиоидная лейомиосаркома	[8891/3]
Ангиомиосаркома	[8894/3]

Миосаркома	[8895/3]
Миксоидная лейомиосаркома	[8896/3]
Рабдомиосаркома, БДУ	[8900/3]
Плеоморфная рабдомиосаркома (взрослый тип)	[8901/3]
Смешанный вариант рабдомиосаркомы	[8902/3]
Эмбриональная рабдомиосаркома, БДУ	[8910/3]
Рабдомиосаркома веретенчатая	[8912/3]
Рабдомиосаркома альвеолярная	[8920/3]

ОПУХОЛИ СИНОВИАЛЬНОГО ТИПА

Синовиальная саркома, БДУ	[9040/3]
Веретенчатая синовиальная саркома	[9041/3]
Эпителиоидная синовиальная саркома	[9042/3]
Бифазная синовиальная саркома	[9043/3]
Светлоклеточная саркома, БДУ	[9044/3]

ОПУХОЛИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Гемангиосаркома	[9120/3]
Злокачественная гемангиоэндотелиома	[9130/3]
Саркома Капоши	[9140/3]
Злокачественная гемангиоперицитомы	[9150/3]

ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК НЕРВОВ

Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва	[9540/3]
Злокачественная неврилема (шваннома)	[9560/1]

18.3. Анатомические области.

Соединительная ткань, подкожная и другие мягкие ткани (С 49), периферические нервы (С 47).

Забрюшинное пространство (С 48.0).

Средостение: переднее (С 38.1); заднее (С 38.2); средостение, БДУ (С 38.3).

18.4. Классификация TNM.

18.4.1. Правила классификации TNM.

По системе TNM не классифицируются следующие типы опухолей:

саркома Капоши, дерматофибросаркома, агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль), саркома, развивающаяся из твердой мозговой оболочки головного мозга, полых внутренних или паренхиматозных органов (за исключением саркомы молочной железы), гемангиосаркома (ангиосаркома).

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить гистологический тип опухоли и степень злокачественности.

Классификация осуществляется с учетом категорий Т, N и М:

Категория Т – физикальное обследование и методы визуализации

Категория N – физикальное обследование и методы визуализации

Категория М – физикальное обследование и методы визуализации

18.4.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

18.4.3. Клиническая классификация TNM.

18.4.3.1. Т – первичная опухоль.

ТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 – первичная опухоль не определяется.

18.4.3.1.1. Конечности и мягкие ткани туловища, забрюшинное пространство.

Т1 – опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении

Т2 – опухоль более 5 см, но не превышает 10 см в наибольшем измерении

Т3 – опухоль более 10 см, но не превышает 15 см в наибольшем измерении

Т4 – опухоль более 15 см в наибольшем измерении

18.4.3.1.2. Голова и шея.

Т1 – опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении

Т2 – опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении

Т3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении

Т4а – опухоль прорастает в орбиту, основание черепа или твердую мозговую оболочку, гортань, щитовидную железу, ротоглотку, шейный отдел пищевода, кости лицевого скелета и/или крыловидные мышцы

Т4б – опухоль прорастает в паренхиму головного мозга, вовлекает сонную артерию, распространяется на превертебральные мышцы или вовлекает центральную нервную систему путем периневрального распространения

18.4.3.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

18.4.3.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

18.4.4. pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

18.4.5. Группировка по стадиям* (таблица 18.3).

Таблица 18.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	G
Стадия IA	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
Стадия II	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия IIIC	любая T	N1	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IV	любая T	любая N	M1	Любая степень злокачественности

* Для сарком мягких тканей головы и шеи стадия не устанавливается.

18.4.6. Прогностические факторы для сарком мягких тканей (таблица 18.4).

Таблица 18.4

Прогностические факторы для сарком мягких тканей

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Наиболее значимые	Анатомическая локализация Гистологический тип Размеры опухоли: > или < 5 см Глубина инвазии Степень дифференцировки (высоко или низкодифференцированная) Категория M		
Дополнительные	EWS-FL11 фьюжн (для саркомы Юинга) SYT-SSX фьюжн транскрипт (для синовиальной саркомы) FOXO1 транслокация (для альвеолярной рабдомиосаркомы) Края хирургической резекции Существующий статус (первичная или рецидивная опухоль)	Нейрофиброматоз (NF1) Радиоиндуцированная саркома Возраст	Качество хирургического вмешательства и лучевой терапии
Новые и перспективные	TP53, Ki67, гипоксия опухоли		

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

18.5. Диагностические мероприятия.

18.5.1. Основные методы обследования:

сбор анамнеза и физикальное обследование;

MPT (с или без контрастирования) или КТ (с контрастированием) области первичной опухоли;

рентгенография или КТ (предпочтительно) органов Грудной клетки без контрастирования (если не выполняется симультанно с КТ области первичной опухоли);

КТ органов брюшной полости и таза (с контрастированием – при опухоли забрюшинной локализации) и КТ без контрастирования (при миксоидной/круглоклеточной липосаркоме, ангиосаркоме, лейомиосаркоме);

трепанобиопсия с использованием игл >16 G (биопсийный ход или рубец должны располагаться в области иссекаемого блока тканей. При глубоко расположенных опухолях трепанобиопсия выполняется под УЗ или КТ-контролем. В отдельных случаях может быть выполнена инцизионная биопсия;

эксцизионная биопсия (при поверхностных опухолях до 5 см в наибольшем измерении).

18.5.2. Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (цитологическая верификация не исключает гистологической верификации).

Для иммуногистохимического исследования злокачественных опухолей мягких тканей (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: EMA, Pan-cytokeratin, Vim, CD68, ALK, CD45, CD30, NSE, CD99, S-100, HMB45 (LCA), CD 57, SMA, Desmin, MyoD1, myogenin, bcl-2, CD34, CD31, CD117, b-catenin, WT1 (назначение проведения ИГХ исследования и количество используемых маркеров в каждой конкретной ситуации определяет морфолог на основании данных световой

микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом результатов клиничко-рентгенологических исследований).

В сложных диагностических случаях, а также при нехарактерном клиническом течении обосновано дополнительное проведение молекулярно-цитогенетического анализа (таблица 18.5).

Таблица 18.5

Проведение молекулярно-цитогенетического анализа

Перечень злокачественных опухолей с известными цитогенетическими аномалиями	Цитогенетические изменения	Химерный ген
Примитивная нейроэктодермальная опухоль/саркома Юинга	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1
Альвеолярная рабдомиосаркома	t(2;13)(q35;q14) fusion t(1;13)(p36;q14), t(2;2)(q35;p23)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-NCOA1 PAX3-AFX
Рабдомиосаркома эмбриональная	трисомия 2q, 8, 20;	потеря гетерозиготности 11p15
Альвеолярная мягкотканная саркома	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3
Дерматофибросаркома	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB
Синовиальная саркома	Бифазная (X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1
Светлоклеточная саркома	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Врожденная фибросаркома	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Воспалительная миофибробластическая опухоль	t(1;2)(q25;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;23) 12q15	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK HMGIA2
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	EWS-CHN TAF2N-CHN TCS12-CHN
Миксоидная/ круглоклеточная липосаркома	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	TLS- DDIT3 EWS- DDIT3
Высоко дифференцированная липосаркома	12q13–15, Ring chromosome 12	HMGIC MDM2, SAS, CDK4
Эндометриальная стромальная саркома	t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-JJAZ1
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(q11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1
Экстраренальная рабдоидная опухоль	del 22q11.2 реаранжировка 22q11.2	del INI1
Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома	t(12;16)(q13;p11)	TLS-ATF1
Агрессивная ангиомиксома	реаранжировка 12q13–15	HMGIC

18.5.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, щелочная фосфатаза, электролиты – К, Na, Ca, Cl);
коагулограмма (по показаниям);
ЭКГ.

18.5.4. Дополнительные методы обследования:

КТ или МРТ головного мозга (при наличии жалоб).

остеосцинтиграфия (выполняется при подозрении на наличие метастатического поражения костей);

ультразвуковое исследование области локализации опухоли;

ФДГ-ПЭТ/КТ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

При неорганных опухолях забрюшинного пространства, по показаниям применяются методы уточняющей диагностики: эндоскопические и рентгеноконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта, почек, мочеточников, мочевого пузыря.

18.6. Общие принципы лечения.

В связи с редкостью и разнообразием гистологических форм злокачественных опухолей мягких тканей, после верификации диагноза и завершения обследования, тактика лечения определяется мультидисциплинарной командой в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова.

Лечебная программа строится с учетом гистологической степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при первичных высококодифференцированных опухолях, которые могут быть излечены путем радикального хирургического вмешательства. В остальных случаях лечение комбинированное или комплексное, ведущим и решающим компонентом которого является хирургическое удаление опухоли.

Хирургические вмешательства по поводу сарком мягких тканей выполняются под наркозом или проводниковой анестезией.

18.6.1. Принципы хирургических вмешательств:

вместе с опухолью удаляется место предшествующей биопсии;

удаление саркомы производится без обнажения опухоли;

регионарные лимфатические узлы при отсутствии признаков их поражения не удаляются;

границы резекции тканей отмечаются металлическими скобками (для планирования послеоперационной лучевой терапии);

в случае нерадикального удаления опухоли (R1, R2) при потенциальной возможности выполнения радикального хирургического вмешательства показана реоперация;

в протоколе операции должно быть указано была ли нарушена целостность опухоли при ее удалении (возможная контаминация раны опухолевыми клетками).

18.6.2. Основные типы операций при саркомах мягких тканей.

18.6.2.1. Простое иссечение используется исключительно в качестве этапа морфологической диагностики злокачественных опухолей.

18.6.2.2. Широкое иссечение применяется при опухолях низкой степени злокачественности, высокозлокачественных опухолях размерами до 5 см. При этой операции опухоль удаляют в пределах анатомической зоны, в едином блоке с псевдокапсулой и отступя от видимого края опухоли на 4–6 см с учетом футлярности и зональности. Минимальный отступ от опухоли может составлять 1 см и менее в случае стойкого анатомического барьера (надкостница, сухожильный конец мышцы). Радикальность хирургического вмешательства должна быть подтверждена морфологически.

18.6.2.3. Радикальная органосохраняющая операция предусматривает удаление опухоли с включением в единый блок фасций и неизмененных окружающих мышц, которые удаляются полностью с отсечением у места их прикрепления. При необходимости производят резекцию сосудов, нервов, костей, прибегая одновременно к соответствующим реконструктивным и пластическим операциям. При образовании

обширного дефекта наружных покровов, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики. Контроль радикальности оперативного вмешательства осуществляют путем срочного интраоперационного гистологического исследования краев отсечения удаленного блока тканей.

18.6.2.4. Ампутации и экзартикуляции конечности показаны в случаях, когда выполнение радикальной сберегающей операции не представляется возможным из-за массивного поражения (вовлечение в опухолевый процесс суставов, костей, магистральных сосудов и нервов на большом протяжении) и по санитарным показаниям. Если ампутация/экзартикуляция выполнена на большом расстоянии от опухоли, послеоперационная лучевая терапия не проводится.

18.6.3. Лучевая терапия.

Лучевая терапия используется в рамках комбинированного и комплексного лечения.

18.6.3.1. Применяется дистанционная лучевая терапия, как правило, в виде предоперационного или послеоперационного курса в СОД 50–70 Гр в режиме классического фракционирования. Выбор источника облучения и энергии электронного пучка определяется локализацией и глубиной залегания опухоли.

18.6.3.2. Для равномерного подведения дозы облучения ко всей заинтересованной зоне применяются многопольные методики облучения с использованием приспособлений для формирования оптимальных дозных полей. Границы полей облучения должны превышать размеры опухоли на 3–4 см. При больших размерах опухоли и/или высокой степени злокачественности поле облучения должно включать до 10 см тканей проксимальнее и дистальнее Границ опухоли. В этом случае после достижения СОД 45–50 Гр поле облучения сокращается до размеров опухоли.

18.6.3.3. При опухолях, локализующихся на конечностях, для снижения вероятности развития лучевого остеонекроза используются дополнительные косые поля, выходящие за пределы облучаемых тканей. В идеальном случае с целью уменьшения выраженности фиброза, контрактуры мышц и отека следует исключить из поля облучения до 1/3 окружности конечности. Минимальная ширина необлучаемых тканей должна составлять: на предплечье – 2 см, на голени – 3 см, на бедре – 4 см.

18.6.3.4. Послеоперационная лучевая терапия проводится: при получении гистологического заключения о высокой степени злокачественности и/или мультицентрическом росте опухоли (если не проводилась предоперационная лучевая терапия).

18.6.3.5. При низкоккачественных саркомах послеоперационная лучевая терапия проводится при наличии неудалимой резидуальной опухоли (R1, R2), расстоянии от одного из краев опухоли до места отсечения менее 1 см, а также при вскрытии опухоли во время удаления.

18.6.3.6. Начало проведения лучевой терапии – не позднее 4 недель после выполнения оперативного вмешательства.

18.6.3.7. Если предоперационная лучевая терапия не проводилась, в зону облучения включают ложе удаленной опухоли (границы отмечаются танталовыми скрепками во время операции), окружающие ткани с отступом от краев отсечения на 2 см и послеоперационный рубец (СОД 60 Гр).

18.6.3.8. При наличии остаточной опухоли (R1, R2), которая должна быть маркирована титановыми скрепками во время операции, эта зона дополнительно локально облучается до СОД не менее 70 Гр.

18.6.3.9. В послеоперационном периоде возможно дополнительное использование брахитерапии в ложе опухоли. При самостоятельной брахитерапии рекомендуемая СОД 45 Гр, которая подводится в течение 4–6 дней. При использовании брахитерапии в виде буста с последующей дистанционной лучевой терапией рекомендуемая доза брахитерапии 15–20 Гр, а дистанционной лучевой терапии – 45–50 Гр.

18.6.3.10. При нерезектабельной опухоли лучевая терапия проводится по радикальной программе (СОД 70 Гр в режиме классического фракционирования).

18.7. Лечение по стадиям.

18.7.1. I стадия (T1-4 N0 M0, низкая степень злокачественности):

18.7.1.1. хирургическое удаление опухоли;

18.7.1.2. хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (см. п. 158. – лучевая терапия);

18.7.1.3. при невозможности выполнить радикальную органосохраняющую операцию и отказе пациента от калечащей операции (ампутация, экзартикуляция конечности) проводится курс лучевой терапии по радикальной программе (предпочтительнее в условиях локальной СВЧ-гипертермии). После завершения лучевого лечения повторно рассматривается вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

18.7.2. II стадия (T1 N0 M0, высокая степень злокачественности).

18.7.2.1. Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр.

18.7.3. III стадия (T2-4 N0 M0, высокая степень злокачественности).

18.7.3.1. Резектабельная опухоль с ожидаемым приемлемым функциональным исходом операции:

18.7.3.1.1. радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60–70 Гр) + 3–4 курса адьювантной химиотерапии;

18.7.3.1.2. неoadьювантная химиотерапия 2–3 курса (при T3, T4) + радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60–70 Гр) + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии и патоморфоза опухоли).

18.7.3.2. Резектабельная опухоль с ожидаемым неудовлетворительным функциональным исходе операции или сомнении в возможности радикального удаления:

18.7.3.2.1. предоперационная лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия (до СОД 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3–4 курса химиотерапии;

18.7.3.2.2. неoadьювантная химиотерапия 2–3 курса + хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 70 Гр) + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из клинического эффекта и патоморфоза опухоли);

18.7.3.2.3. неoadьювантная химиотерапия 2–3 курса + лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из клинического эффекта и патоморфоза опухоли).

18.7.3.2.4. При локализации опухоли на конечности с целью повышения эффективности неoadьювантной терапии в систему лечения допустимо включать: внутриаартериальное введение противоопухолевых лекарственных средств, химиоэмболизацию сосудов опухоли и локальную СВЧ-гипертермию.

18.7.3.2.5. При невозможности выполнения радикального органосохраняющего хирургического вмешательства после неoadьювантного лечения сарком локализующихся на конечности производится ампутация или экзартикуляция конечности (в зависимости от локализации и местной распространенности опухоли) + 3–4 курса адьювантной химиотерапии (2-я линия лечения).

18.7.3.2.6. При невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства после неoadьювантного лечения сарком локализующихся на туловище дополнительно проводится лучевая терапия (до СОД не менее 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3–4 курса химиотерапии (2-я линия лечения).

18.7.4. III Б стадия (любая T N1 M0, любая степень злокачественности).

18.7.4.1. Лечение проводится по общим принципам лечения сарком мягких тканей с учетом степени дифференцировки опухоли и местного распространения опухолевого процесса (предпочтительным вариантом является более агрессивное лечение, включающее хирургическое удаление опухоли в комбинации с лучевой и химиотерапией).

18.7.4.2. Хирургический компонент предусматривает, кроме вмешательства на первичном очаге (органосохраняющая или органосоносящая операция), типичную регионарную лимфодиссекцию, которая выполняется одновременно с операцией на первичной опухоли (одноблочно или поэтапно) либо в отсроченном порядке (в зависимости от зоны поражения и общего состояния пациента).

18.7.4.3. Нерезектабельные опухоли.

Лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии (в том числе с общей и локальной гипертермией) и/или лучевой терапии (СОД 70–80 Гр).

18.7.5. IV стадия (любая T и N M1, любая степень злокачественности).

18.7.5.1. Комплексное лечение в соответствии с принципами лечения I–III стадий, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия, радиочастотная абляция, стереотаксическая хирургия).

18.7.5.2. Хирургические вмешательства выполняются с целью уменьшения опухолевой массы или по санитарным показаниям (ампутация конечности).

18.7.5.3. При одиночных резектабельных метастазах в легких, общем компенсированном состоянии пациента и возможности радикального удаления первичной опухоли, обосновано хирургическое удаление метастазов.

18.7.6. Лечение рецидивов.

Лечение локальных рецидивов заболевания осуществляется в соответствии с принципами лечения первичных опухолей. Лечение диссеминированных форм осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия). Выбор схем химиотерапии, зависит от эффективности ранее использованных лекарственных средств.

НЕОРГАНЫЕ ОПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Неорганные опухоли забрюшинного пространства являются частным случаем опухолей мягких тканей. Помимо морфологических форм, приведенных в классификации опухолей мягких тканей, в забрюшинном пространстве могут развиваться новообразования нейрогенного происхождения (шваннома, злокачественная шваннома, ганглионеврома, нейробластома, симпатикобластома); опухоли из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации (нехромаффинная параганглиома, вненадпочечниковая феохромоцитома, злокачественные и доброкачественные), а также опухоли из эмбриональных остатков закладки уrogenитального тракта (хорионкарцинома, мезонефрома, внегонадная семинома) и опухоли из эмбриональных остатков одного, двух или всех трех зародышевых листков (тератомы, мезотелиомы, кисты: дермоидные, энтерогенные и т.д.).

Лимфомы забрюшинного пространства и метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов к собственно опухолям забрюшинного пространства не относят.

18.8. Общие принципы лечения.

Лечение проводится исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. Ведущим компонентом лечения пациентов с низкоклеточными неорганными опухолями забрюшинного пространства является хирургический метод. При высокозлокачественных опухолях лечение комбинированное и комплексное с включением лучевой терапии (предпочтительно 3D или IMRT), полихимиотерапии, как в неoadьювантном, так и в адьювантном режимах, общей электромагнитной высокочастотной гипертермии.

Оптимальным вариантом хирургического пособия является полное удаление en block забрюшинной опухоли (при необходимости выполняется резекция или удаление вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов и анатомических структур). При наличии верифицированных метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется подвздошно-парааортальная лимфодиссекция.

18.9. Лечение по стадиям.

18.9.1. Стадия I (T1–T4 N0 M0, низкая степень злокачественности).

18.9.2. Хирургическое удаление опухоли.

18.9.3. Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на область резидуальной опухоли в СОД 60–70 Гр РОД 2 Гр (при R1, R2).

18.9.4. Стадии II–III (T1–T4 N0–N1 M0, высокая степень злокачественности).

18.9.5. Хирургическое удаление опухоли + лимфодиссекция (при N1) + послеоперационная лучевая терапия (СОД 40–50 Гр РОД 2 Гр) + 3–4 курса адъювантной химиотерапии (при чувствительных гистологических типах опухоли).

18.9.6. При R1, R2, суммарная очаговая доза лучевой терапии на область резидуальной опухоли должна быть увеличена до 60–70 Гр (без превышения толерантных доз на здоровые органы и ткани).

18.9.7. При сомнении в резектабельности или нерезектабельной опухоли проводится курс лучевой терапии в СОД 40–50 Гр в режиме классического фракционирования и/или 2–3 курса химиотерапии (предпочтительнее в условиях общей или регионарной гипертермии). При сохранении нерезектабельности опухоли проводится лучевая терапия до СОД 60–70 Гр за весь курс лечения ± 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии).

18.9.8. Стадия IV (любая T и N M1, любая степень злокачественности).

Проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и регионарная гипертермия);

Хирургические вмешательства могут выполняться с целью уменьшения опухолевой массы и ликвидации симптомов опухолевой компрессии. Резекция отдаленных метастазов оправдана при контролируемом опухолевом процессе.

18.9.9. Лечение рецидивов.

Тактика лечения рецидивных опухолей забрюшинного пространства определяется после гистологической верификации рецидива и ее принципы соответствуют принципам лечения первичной опухоли.

18.10. Лекарственное лечение сарком мягких тканей.

Рекомендации по применению лекарственного лечения при отдельных гистологических подтипах сарком (таблица 18.6). 2-я и 3-я линии лечения могут быть предпочтительным вариантом в отдельных случаях. Выбор конкретной схемы лечения (при наличии нескольких вариантов) зависит от ранее используемых лекарственных средств и их эффективности, цели лечения, наличия сопутствующей патологии и т.д.

Таблица 18.6

Схемы лечения

Подтип саркомы	Категории	1-я линия	2-я линия	3-я линия и последующие
Все подтипы	Адъювантное лечение	доксорубин и ифосфамид	нет	нет
	Неoadъювантное лечение	доксорубин и ифосфамид	нет	нет
	Метастатическая и местно-распространенная саркома	доксорубин +/- ифосфамид (полихимиотерапия предпочтительна у пациентов с ECOG 0/1 в возрасте до 60 лет) или	ифосфамид (болус или инфузия) или циклофосфамид (внутри) + преднизолон или гемцитабин и доцетаксел	ифосфамид (болус или инфузия) или циклофосфамид (внутри) + преднизолон или

		циклофосфамид (внутрь) + преднизолон (пациенты старше 65 лет с хорошим общим состоянием, имеющие противопоказания для применения доксорубицина)	или дакарбазин или пазопаниб* <i>Примечание:</i> выбор химиотерапии зависит от факторов, связанных с опухолью (гистологический подтип) и пациентом (общее состояние, выбор пациента).	гемцитабин и доцетаксел или дакарбазин или пазопаниб* <i>Примечание:</i> выбор химиотерапии зависит от факторов, связанных с опухолью (гистологический подтип) и пациентом (общее состояние, выбор пациента)
Лейомиосаркома	Метастатическая и местно-распространенная саркома	Как для всех подтипов сарком или гемцитабин (при плохом общем состоянии) +/- доцетаксел	Как для всех подтипов сарком или пазопаниб*	Как для всех подтипов сарком или дакарбазин или пазопаниб*
Дедифференцированная липосаркома	Метастатическая и местно-распространенная саркома	ифосфамид (инфузия)	Дедифференцированная липосаркома	Метастатическая и местно-распространенная саркома
Ангиосаркома в т.ч. кожи	Метастатическая и местно-распространенная саркома	Как для всех подтипов сарком или паклитаксел	Как для всех подтипов сарком или паклитаксел	Как для всех подтипов сарком или винорелбин или пазопаниб*
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль		Чередование: винкристин + доксорубин + циклофосфамид (VAC) и ифосфамид + этопозид (IE) или винкристин+ ифосфамид + доксорубин+ этопозид (VIDE)	гемцитабин и доцетаксел	
Злокачественная гемангиоперцитомы Злокачественная солитарная фиброзная опухоль	Метастатическая и местно-распространенная саркома	Как для всех подтипов сарком или пазопаниб* или бевацизумаб* и темозоламид*	Как для всех подтипов сарком или пазопаниб* или бевацизумаб* и темозоламид*	Как для всех подтипов сарком или пазопаниб* или бевацизумаб* и темозоламид*

* Возможность назначения этих лекарственных средств определяется мультидисциплинарным консилиумом.

18.10.1. AD: доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день; дакарбазин 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. в 1-й день; интервал между курсами 3 недели.

18.10.2. DI: доксорубин 50 мг/м²/день внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

ифосфамид 5000 мг/м²/день внутривенно после введения доксорубицина в течение 24-х часов в 1-й день;

месна 600 мг/м² внутривенно в течение 5–10 мин до введения ифосфамида, затем 2500 мг/м² внутривенно в течение 24-х часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м² в течение 12 ч после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации 2 л/м²/день 1–2 дни;

интервал между курсами 3 недели.

18.10.3. Гемцитабин 900 мг/м² внутривенно 1 и 8 день;

Доцетаксел 100 мг/м² внутривенно 8 день;

интервал между курсами 3 недели.

18.10.4. Винорелбин 25 мг/м² внутривенно в течение не менее 10 минут день 1 и 8;

Гемцитабин 800 мг/м² внутривенно в течение не менее 90 минут.

интервал между курсами 3 недели.

18.10.5. Гемцитабин 1800 мг/м² внутривенно день 1;

Дакарбазин 500 мг/м² внутривенно день 1;

интервал между курсами 2 недели (не более 12 курсов).

18.10.6. Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин;

интервал между курсами 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м² или развития химиорезистентности).

18.10.7. Ифосфамид 2000–3000 мг/м²/день внутривенно 1–3 (4) день + месна внутривенно в дозе составляющей 20 % от вводимой дозы ифосфамида непосредственно до введения ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после введения ифосфамида;

или

Ифосфамид 5000 мг/м² + месна 5000 мг/м² в виде 24 часовой внутривенной инфузии с последующим внутривенным введением месна в дозе 400–600 мг/м² через 2 часа после завершения введения ифосфамида;

интервал между курсами 3 недели.

18.10.8. Дакарбазин 250 мг/м²/день внутривенно 1–5 день;

интервал между курсами 3 недели.

или

Дакарбазин 800–1000 мг/м² внутривенно каждые 3 недели.

18.10.9. Паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни внутривенно в виде 3-х часовой инфузии;

Повторный курс проводят через 28 дней от начала предыдущего.

18.10.10. Гемцитабин 1200 мг/м² в виде 90–120 минутной внутривенной инфузии 1 и 8 день;

интервал между курсами 3 недели.

18.10.11. Эпирубицин 160 мг/м² внутривенно каждые 3 недели.

18.10.12. Винорелбин 30 мг/м² внутривенно или 60 мг/м² внутрь еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным интервалом.

18.10.13. Циклофосфамид 100 мг дважды в день 1–7 дни (утром и вечером) внутрь с преднизолоном внутрь по 20 мг в день (с антиэметической целью). Пациенты должны быть информированы о необходимости ежедневно употреблять не менее 1500 мл жидкости 1–7 дни. Повторный курс проводится через 14 дней от начала предыдущего.

18.10.14. Чередование IE и VAC каждые 3–4 недели:

IE:

Этопозид 100 мг/м² внутривенно 1–5 день;

Ифосфамид 1,8 г/м² внутривенно в 1–5 день с уромитексаном (месна).

VAC:

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно 1 день;

Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно 1 день;

Циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно 1 день.

интервал между курсами 3 недели (не более 17 циклов).

18.10.15. VIDE: Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно 1 день;

Доксорубицин 20 мг/м² внутривенно 1–3 дни;

Ифосфамид 3,0 г/м² внутривенно в 1–3 дни с уромитексаном (месна).

Этопозид 150 мг/м² внутривенно 1–5 1–3 дни;

интервал между курсами 3 недели (не более 6 циклов).

18.10.16. Схема лечения сарком мягких тканей забрюшинной локализации с использованием полихимиотерапии и гипертермии:

1-й день – сеанс общей гипертермии + доксорубин 50 мг/м² внутривенно.

Курс лечения повторяется через 3–6 недель.

При использовании гипертермии в неоадьювантном режиме после 2 сеансов оценивается эффект с помощью КТ или ФДГ-ПЭТ/КТ. Определяются и сравниваются объемы опухоли до начала лечения и перед операцией. После операции при гистологическом исследовании оценивается степень посттерапевтического патоморфоза удаленной опухоли и устанавливаются показания к проведению повторных сеансов общей гипертермии с полихимиотерапией и/или лучевой терапии.

18.10.16.1. При наличии противопоказаний к проведению гипертермии возможно проведение 3–4 курсов адьювантной химиотерапии по схемам, применяемым при лечении сарком мягких тканей (при чувствительных гистологических типах опухоли).

18.11. Наблюдение, сроки и объем обследования после завершения лечения (проводится в онкологических диспансерах по месту жительства).

18.11.1. В течение первых 3 лет после завершения лечения:

при высокозлокачественных и метастатических опухолях – 1 раз каждые 3–4 месяцев;

при низкозлокачественных опухолях – 1 раз каждые 4–6 месяца (в зависимости от риска локорегионарного рецидива);

18.11.2. Обследование при саркомах мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи:

пальпацию области удаленного первичного опухолевого очага, всех Групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей;

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов Грудной клетки – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях)

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов Грудной клетки – каждые 3–4 месяца (при метастатических и высокозлокачественных опухолях);

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях);

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 3–4 месяца (при местно-распространенных и высокозлокачественных опухолях);

УЗИ области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных опухолях, если не выполняется КТ)

УЗИ органов брюшной полости (при первично-распространенных, высокозлокачественных и метастатических опухолях, если не выполняется КТ).

18.11.3. Обследование при саркомах мягких тканей забрюшинного пространства:

КТ или МРТ (по показаниям с контрастированием) органов брюшной полости и таза;

КТ (без контрастирования) или рентгенография органов Грудной клетки – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях) и каждые 3–4 месяца (при метастатических и высокозлокачественных опухолях);

18.11.4. В течение четвертого и пятого года наблюдения (при саркомах мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи, забрюшинного пространства) обследование включает:

пальпацию зоны области удаленного первичного опухолевого очага, всех Групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей;

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов Грудной клетки – каждые 6 месяцев;

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 6 месяцев.

ультразвуковое исследование области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных саркомах, если не выполняется КТ).

18.11.5. С пятого года наблюдения обследование включает:

пальпацию зоны области удаленного первичного опухолевого очага, всех Групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом осмотре;

рентгенографию органов Грудной клетки – каждые 12 месяцев;

КТ или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 12 месяцев;

ультразвуковое исследование области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных саркомах, если не выполняется КТ).

ЭКСТРААБДОМИНАЛЬНЫЙ ДЕСМОИД [8821/1]

Агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль, десмоидная фиброма, мышечно-апоневротический фиброматоз, фибросаркома десмоидного типа) относится к достаточно редким соединительнотканым новообразованиям мягких тканей и обычно рассматривается как доброкачественное поражение. Тем не менее, учитывая инфильтрирующий характер роста опухоли (может прорасти кожу, органы брюшной полости, сосуды, нервы и кости), отсутствие метастатического потенциала, склонность к упорному местному рецидивированию после хирургического лечения, его клиническое течение вполне сопоставимо с высокодифференцированной фибросаркомой.

18.12. Классификация.

В зависимости от локализации выделяют абдоминальный, экстраабдоминальный и интраабдоминальный десмоид.

Абдоминальный десмоид встречается чаще у женщин, локализуется в области прямых и косых мышц передней брюшной стенки.

Экстраабдоминальный десмоид наблюдается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, располагается преимущественно в области плечевого пояса, спины и шеи.

Интраабдоминальный десмоид развивается в брыжейке тонкой кишки, часто сочетается с полипозом толстой кишки (синдром Гарднера).

18.13. Диагностические мероприятия.

Диагностика десмоидной опухоли осуществляется по принципам применимым для сарком мягких тканей. При затруднении морфологического диагноза возможно применение генетического анализа (мутации в гене β -катенина). Кроме того в опухоли иногда обнаруживается экспрессия β -эстрогеновых рецепторов.

18.14. Лечение агрессивного фиброматоза.

Лечебная программа при первичных и рецидивных десмоидных опухолях строится с учетом местного распространения и локализации процесса.

18.14.1. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при условии возможности выполнения радикального хирургического вмешательства (R0).

18.14.2. Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50–60 Гр, РОД 2 Гр) проводится при наличии резидуальной опухоли (R1, R2), а также у пациентов с высоким риском развития рецидива после удаления десмоидных опухолей больших размеров. При R1, R2, если это не ведет к выраженным функциональным нарушениями, предлагается реиссечение.

18.14.3. Лучевая терапия (СОД 60 Гр, РОД 2 Гр) в качестве самостоятельного метода лечения применяется при нерезектабельных экстраабдоминальных и абдоминальных десмоидах или невозможности выполнить хирургическое вмешательство в связи с высоким операционным риском.

18.14.4. При недостаточном эффекте лучевой терапии проводится системное лечение. В случае если опухоль стала резектабельной и ее удаление не сопряжено с высоким риском для жизни пациента выполняется хирургическое вмешательство.

Лечебный ответ на системное лечение и лучевую терапию может развиваться в течение от нескольких месяцев до лет. Стабилизацию роста десмоидной опухоли можно рассматривать как положительный лечебный эффект. В ряде случаев в последующем возможно медленная (2–3 года) частичная и полная регрессия опухоли.

18.14.5. Системное лечение включает, химиотерапию низкими дозами цитостатиков, гормональную терапию, химиотерапию, аналогичную химиотерапии сарком мягких тканей (доксорубицин и доксорубицин содержащие схемы). На первом этапе системного лечения используются наименее токсичные схемы.

18.14.5.1. MTRXVNBL

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1-й день

(максимальная разовая доза до 50 мг);

Винбластин 6 мг/м² внутривенно в 1-й день

(максимальная разовая доза до 10 мг/м²)

интервал между курсами 7–14 дней. Обычная длительность лечения составляет 1 год или до стабилизации процесса.

18.14.5.2. MTRXVINO

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1-й день (максимальная разовая доза до 50 мг/м²);

Винорелбин 20 мг/м² внутривенно в 1-й день

интервал между курсами 7–14 дней. Обычная длительность лечения составляет 1 год или до стабилизации процесса.

18.14.5.3. Тамоксифен 1 мг/кг внутрь ежедневно до регрессии или стабилизации процесса (при отсутствии повышенной чувствительности к тамоксифену, гиперплазии эндометрия, заболеваний глаз (в т.ч. катаракты), гиперлипидемии, лейкопении, тромбоцитопении, гиперкальциемии, тромбофлебита, тромбоэмболической болезни (в т.ч. в анамнезе).

18.15. Наблюдение, сроки и объем обследования.

18.15.1. Диспансерное наблюдение осуществляется после окончания лечения в течение первых трех лет каждые 6 месяцев и далее каждые 12 месяцев.

18.15.2. Обследование включает:

пальпацию области удаленного первичного опухолевого очага;

КТ или МРТ (с контрастированием) области локализации опухоли.

**ГЛАВА 19
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ (С40, 41)**

19.1. Основные статистические показатели С40, С41 (таблица 19.1).

Таблица 19.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	86	83
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,9	0,9

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18.4	18.1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	34.5	36.1
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	4.6	2.4
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	20.7	18.1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	25,8	16,3
Умерло от злокачественных новообразований	50	39
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,5	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	55,6	44,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	1014	992
Из них состоящих на учете 5 и более лет	723	738

19.2. Гистологическая классификация

(приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы первичных злокачественных опухолей)

Костеобразующие опухоли

<i>Остеосаркома, БДУ</i>	[9180/3]
<i>Хондробластическая остеосаркома</i>	[9181/3]
<i>Фибробластическая остеосаркома</i>	[9182/3]
<i>Телангиэктатическая остеосаркома</i>	[9183/3]
<i>Остеосаркома при болезни Педжета костей</i>	[9184/3]
<i>Мелкоклеточная остеосаркома</i>	[9185/3]
<i>Центральная остеосаркома</i>	[9186/3]
<i>Внутрикостная хорошо дифференцированная остеосаркома</i>	[9187/3]
<i>Паростальная остеосаркома</i>	[9192/3]
<i>Периостальная остеосаркома</i>	[9193/3]
<i>Высококлеточная поверхностная остеосаркома</i>	[9194/3]
<i>Интракорткальная остеосаркома</i>	[9195/3]

Хрящеобразующие опухоли

<i>Хондросаркома, БДУ</i>	[9220/3]
<i>Юкстокорткальная хондросаркома</i>	[9221/3]
<i>Хондробластома злокачественная</i>	[9230/3]
<i>Миксоидная хондросаркома</i>	[9231/3]
<i>Мезенхимальная хондросаркома</i>	[9240/3]
<i>Светлоклеточная хондросаркома</i>	[9242/3]
<i>Дедифференцированная хондросаркома</i>	[9243/3]

Фибробластические опухоли

<i>Фибросаркома, БДУ</i>	[8810/3]
--------------------------	----------

Плазмноклеточные опухоли

<i>Плазмоцитомы, БДУ</i>	[9731/3]
<i>Миелома, БДУ</i>	[9732/3]

Лимфомы

<i>Злокачественная лимфома, неходжкинская, БДУ</i>	[9591/3]
----------------------------------------------------	----------

Гигантоклеточные опухоли

<i>Злокачественная гигантоклеточная опухоль</i>	[9250/3]
-------------------------------------------------	----------

Опухоли нотохорды

<i>Хордома, БДУ</i>	[9370/3]
---------------------	----------

Сосудистые опухоли

<i>Эпителиоидная гемангиоэндотелиома злокачественная, БДУ</i>	[9133/3]
<i>Ангиосаркома</i>	[9120/3]

Опухоли мышечного генеза <i>Лейомиосаркома, БДУ</i>	[8890/3]
Опухоли из жировой ткани <i>Липосаркома, БДУ</i>	[8850/3]
Опухоли неясного генеза	
Прочие, различные по гистогенезу опухоли <i>Саркома Юинга</i>	[9260/3]
<i>Адамантинома длинных костей</i>	[9261/3]

19.3. Классификация TNM

19.3.1. Правила классификации TNM

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной/юкстакортикальной остео- и юстокортикальной хондросаркомы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень злокачественности.

Классификация осуществляется с учетом категорий Т, N и M:

Категория Т – физикальное обследование и методы визуализации

Категория N – физикальное обследование и методы визуализации

Категория M – физикальное обследование и методы визуализации

19.3.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

19.3.3. Т – первичная опухоль.

ТХ недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 первичная опухоль не определяется.

19.3.3.1. Кости верхних и нижних конечностей, ключица лопатка, ребра, Грудина, кости лицевого и мозгового отделов черепа

T1 – опухоль 8 см и менее в наибольшем измерении

T2 – опухоль более 8 см в наибольшем измерении

T3 – прерывистая опухоль в первично пораженной кости

19.3.3.2. Позвоночник

T1 – опухоль ограничена одним сегментом или двумя смежными сегментами позвонка

T2 – опухоль ограничена тремя смежными сегментами позвонка

T3 – опухоль ограничена четырьмя смежными сегментами позвонка

T4a – опухоль прорастает в спинномозговой канал

T4b – опухоль распространяется на смежные кровеносные сосуды или имеется опухолевый тромб в прилегающих кровеносных сосудах

Примечание:

Пять сегментов позвонка:

Правая часть тела позвонка

Правая ножка

Левая часть тела позвонка

Левая ножка

Задний элемент

19.3.3.3. Кости таза

T1a – опухоль 8 см или меньших размеров, локализуемая в одном сегменте таза без экстраоссального распространения

T1b – опухоль с размерами более 8 см, локализуемая в одном сегменте таза без экстраоссального распространения

T2a – опухоль 8 см или меньших размеров, локализуемая в одном сегменте таза с экстраоссальным распространением или поражающая два сегмента таза без экстраоссального распространения

T2b – опухоль с размерами более 8 см, локализуемая в одном сегменте таза с экстраоссальным распространением или поражающая два сегмента таза без экстраоссального распространения

T3a – опухоль 8 см или меньших размеров, поражающая два сегмента таза с экстраоссальным распространением

T3b – опухоль с размерами более 8 см, поражающая два сегмента таза с экстраоссальным распространением

T4a – опухоль поражающая три смежных сегмента таза или распространяется через крестцово-подвздошное сочленение к крестцовым отверстиям

T4b – опухоль охватывает наружные подвздошные кровеносные сосуды или имеется большой опухолевый тромб в главных тазовых кровеносных сосудах

Примечание:

Четыре сегмента таза:

Крестец латеральнее крестцовых отверстий,

Крыло подвздошной кости,

Верглюжная впадина / периацетабулярная зона

Ветви лонной кости, симфиз и седалищная кость

19.3.4. N – регионарные лимфатические узлы

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

19.3.5. M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

M1a – метастазы в легком

M1b – метастазы в других органах и тканях

19.3.6. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

19.4. Группировка по стадиям*(таблица 19.2).

Таблица 19.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	G
Стадия IA	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия III	T3	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
Стадия IVA	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности
Стадия IV B	любая T	N1	любая M	Любая степень злокачественности
Стадия IV B	любая T	любая N	M1b	Любая степень злокачественности

* Для сарком позвонков и костей таза стадия не устанавливается.

19.5. Прогностические факторы для остеосаркомы (таблица 19.3).

Таблица 19.3

Прогностические факторы для остеосаркомы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Наиболее значимые	Докализация Размеры Распространенность опухолевого процесса Ответ опухоли на неoadьювантное лечение	Возраст	Наличие резидуальной болезни после хирургической резекции
Дополнительные	ЛДГ Щелочная фосфатаза	Пол Функциональный статус	Лечение мультидисциплинарной командой Локальный рецидив
Новые и перспективные	Биомаркеры		

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

19.6. Диагностические мероприятия.

19.6.1. Диагностика сарком костей включает:

сбор анамнеза и физикальное обследование;
рентгенографию всей пораженной кости в прямой и боковой проекциях, включая смежные суставы (при необходимости ее дополняют прицельными снимками и томограммами);

МРТ±КТ (с контрастным усилением) пораженного костного сегмента (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

КТ органов Грудной клетки и остеосцинтиграфию или ФДГ-ПЭТ/КТ (исследования повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

ФДГ-ПЭТ/КТ не рекомендуется при хондросаркоме;

УЗИ органов брюшной полости (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

для мужчин старше 40 лет – ПСА (при подозрении вторичного поражения кости по данным рентгенографии);

для женщин старше 40 лет – маммография (при подозрении вторичного поражения кости по данным рентгенографии);

биопсию костного мозга из подвздошной кости (при саркоме Юинга);

определение транслокации EWS гена t(11;22)(q24;q12) и t(21;22)(q22;q12) при саркоме Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолях;

биопсию и морфологическую верификацию опухоли с установлением гистологического типа, степени дифференцировки и степени злокачественности опухоли (при наличии рентгенологических данных, указывающих на наличие первичной злокачественной опухоли кости, биопсия и морфологическое исследование должны выполняться в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова):

при небольших или глубокозалегающих опухолях трепанобиопсию выполняют под ультрасонографическим или рентгенографическим контролем (размеры столбика тканей не должны быть менее 4 x 10 мм) ;

при ножевой биопсии разрез не должен затруднять последующий выбор варианта оперативного вмешательства (открытая ножевая биопсия имеет преимущества перед трепано-биопсией);

в сложных диагностических случаях для установления нозологической формы заболевания проводится иммуногистохимическое исследование.

19.6.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ, электролиты – К, Na, Ca, Cl);
коагулограмма (по показаниям).

19.6.3. Дополнительные методы обследования:

ангиография (выполняется при большом мягкотканном компоненте опухоли, локализуемом в области прохождения магистральных сосудов);
ЭКГ, ЭХО-КГ.

19.7. Общие принципы лечения.

Основными критериями для выработки лечебной тактики являются гистологический тип новообразования, биологические особенности опухоли (степень злокачественности), размеры, объем, локализация и распространенность опухоли.

19.7.1. Основные принципы лечения:

хирургическое лечение проводится при высокодифференцированных опухолях: хондросаркоме, фибросаркоме, центральной и параостальной остеосаркоме низкой степени злокачественности;

комбинированное и/или комплексное лечение с обязательным включением хирургического компонента проводится при: остеосаркоме, дедифференцированной хондросаркоме, мезенхимальной хондросаркоме;

комплексное лечение с использованием лучевой и химиотерапии (в том числе с включением хирургического компонента) применяется при: саркоме Юинга, периферической PNET, лимфоме кости.

19.7.2. Хирургические операции при опухолях костей.

19.7.2.1. Ампутации и экзартикуляции (в том числе межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение и др.) выполняются в рамках радикального лечения или с паллиативной целью при далеко зашедшем опухолевом процессе (патологический перелом, инфицирование тканей, выраженная интоксикация). Ампутации при злокачественных опухолях выполняют, как правило, за пределами пораженных костей, руководствуясь схемой уровней ампутации, предложенной В. Coley (1960).

19.7.2.2. Органосохраняющие операции выполняются в рамках радикального лечения при:

злокачественных опухолях костей низкой степени злокачественности (хондросаркома, паростальная саркома, фибросаркома и др.) в виде самостоятельного лечения;

злокачественных опухолях костей высокой степени злокачественности (остеосаркома, саркома Юинга, дедифференцированная хондросаркома и др.) в рамках комплексного лечения.

19.7.2.3. К числу типичных органосохраняющих операций относятся:

краевая резекция (может применяться в исключительных случаях при саркоме Юинга);

сегментарная резекция кости без замещения дефекта (применяется при локализации опухолей в малоберцовой и локтевой костях, ключице, ребрах, костях кисти и стопы и др.);

сегментарная резекция кости с одномоментной костной ауто-, аллопластикой или эндопротезированием (линия резекции кости должна отстоять от рентгенологически установленного края опухолевого поражения на 5–6 см);

экстирпация всей пораженной опухолью кости с замещением кости аллотрансплантатом (эндопротезом) или без замещения.

19.7.2.4. Противопоказания к органосохраняющим оперативным вмешательствам:
вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка на большом протяжении и обширное опухолевое поражение мышц;
патологические переломы (относительное противопоказание);
инфицирование тканей в зоне опухоли.

Лечение отдельных нозологических форм наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей костей.

19.8. Остеосаркома

Основным видом лечения является сочетание хирургического удаления опухоли и химиотерапии. При нерезектабельных опухолях возможно включение в систему паллиативного лечения лучевой терапии.

19.8.1. II А, II В, III (T1-T3 N0,NX M0) стадии.

19.8.1.1. Лечение начинают с двух курсов неoadъювантной химиотерапии с использованием следующей схемы:

цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день в виде 24-часовой инфузии с постгидратацией;

доксорубицин 25 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2 и 3-й дни;

интервал между курсами 3 недели.

19.8.1.2. При эффективности первых двух курсов неoadъювантной химиотерапии (оценка осуществляется по данным МРТ±КТ с контрастным усилением) проводится дополнительно еще два курса химиотерапии.

19.8.1.3. Операция выполняется сразу после восстановления гематологических показателей. Химиотерапия возобновляется через 2–3 недели.

19.8.1.4. Объем оперативных вмешательств:

сегментарная резекция трубчатой кости с одномоментной костной ауто-, аллопластикой или эндопротезированием;

при локализации резектабельных опухолей в лопатке, ребре, Грудине, локтевой и малой берцовой кости, костях таза и др. выполняется экстирпация всей пораженной кости;

при локализации резектабельных опухолей в позвонках выполняется экстирпация позвонка с эндопротезированием и стабилизирующими операциями (по показаниям);

при невозможности радикального удаления опухоли позвонка обосновано выполнение декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций.

19.8.1.5. При низкой степени ПТИ ($\geq 10\%$ жизнеспособных клеток в удаленной опухоли, 1–2-я степень) тактика лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом, включающим врача-онколога, врача-химиотерапевта, врача-морфолога.

19.8.1.6. При высокой степени ПТИ ($< 10\%$ жизнеспособных клеток в удаленной опухоли, 3–4-я степень) проводится 4 курса полихимиотерапии с использованием схемы доксорубицин + цисплатин.

19.8.1.7. При невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства и/или отказе пациента от операции проводится дистанционная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр.

19.8.2. IV (любая T N1 M0) стадия.

Лечение, аналогичное таковому при IIА, IIВ, III стадии, дополняется регионарной лимфаденэктомией. Одномоментно с операцией на первичной опухоли (органосохраняющая или оргаоуносящая операция), выполняется типичная регионарная лимфодиссекция.

19.8.3. IV (любая T N0 M1a–b) стадия:

проводится комплексное лечение в соответствии с принципами лечения I–III стадий, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия);

при стабилизации опухолевого процесса в ходе лечения обосновано выполнение органосохраняющей операции на первичном очаге;

при развитии осложнений со стороны первичного очага (распад опухоли, кровотечение, патологический перелом с выраженным болевым синдромом) выполняется ампутиация (экзартикуляция) конечности;

вопрос о хирургическом лечении отдаленных метастазов, в том числе в легких, рассматривается при излеченности первичного очага и стабилизации опухолевого процесса.

19.8.4. При возврате заболевания проводится комплексное лечение в соответствии с принципами лечения впервые выявленной опухоли.

19.8.5. При развитии метастазов в сроки не менее, чем 6 месяцев после завершения комплексного лечения допустимо применение ранее используемых схем химиотерапии или HD-MTX (если ранее не применялся).

19.8.6. Лучевая терапия применяется при нерезектабельной первичной опухоли в СОД 60–70 Гр, а также при нерадикальном характере хирургического вмешательства (R1-R2) в СОД 64-68 Гр с бустом 9–13 Гр на область резидуальной опухоли.

19.9. Саркома Юинга.

Основным видом терапии является системная химиотерапия и локальное лечение опухоли (лучевое, хирургическое).

19.9.1. 1-й этап: индукционная химиотерапия.

Включает 4–6 курсов химиотерапии с 3-недельным интервалом между ними.

19.9.1.1. Чередувание IE и VAC каждые 3–4 недели:

IE:

Этопозид 100 мг/м² внутривенно 1–5 день;

Ифосфамид 1,8 г/м² внутривенно в 1–5 день с уромитексаном (месна).

VAC:

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно 1 день;

Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно 1 день;

Циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно 1 день.

интервал между курсами 3 недели (не более 17 циклов).

19.9.1.2. CVD:

Винкристин 2 мг/м² внутривенно 1 день;

Циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно 1 день;

Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно 1 день (первые 5 циклов);

Дактиномицин 1,25 мг/м² внутривенно в 1 день (в последующие циклы);

интервал между курсами 3 недели (не более 17 циклов).

19.9.1.3. VAIA:

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1 день;

Ифосфамид 2,0 г/м² внутривенная инфузия 1–3 день с уромитексаном;

Дактиномицин 0,5 мг/м² 4-часовая внутривенная инфузия в 1, 3 и 5 день.

Доксорубицин 30 мг/м² 4-часовая внутривенная инфузия в 2 и 4 день;

интервал между курсами 3 недели.

19.9.2. 2-й этап: локальное лечение (хирургическое, лучевое, комбинированное), при этом радикальное хирургическое вмешательство является наилучшим методом локального лечения.

19.9.2.1. В случаях, когда опухоль резектабельна производится органосохраняющее хирургическое вмешательство после восстановления гематологических показателей (лейкоциты 2×10^9 /л или нейтрофилы 1×10^9 /л и тромбоциты 100×10^9 /л) выполняется хирургическое вмешательство.

19.9.2.2. При исходном поражении регионарных лимфатических узлов выполняется регионарная лимфаденэктомия.

19.9.2.3. Показанием к послеоперационной лучевой терапии является нерадикальный характер хирургического вмешательства, а также наличие более 10 % жизнеспособных клеток в удаленной опухоли (1–2 степень патоморфоза по Huvos).

19.9.2.4. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия (предпочтительно 3D или IMRT):

при наличии микроскопически остаточной опухоли (R1) СОД 40–45 Гр в режиме классического фракционирования;

при наличии макроскопически остаточной опухоли (R2) СОД 50–60 Гр в режиме классического фракционирования.

19.9.2.5. Если после 4 курсов индукционной химиотерапии регрессия опухоли составляет $\leq 50\%$ и невозможно выполнить радикальную органосохраняющую операцию проводится предоперационная лучевая терапия на фоне продолжающейся химиотерапии. Суммарная очаговая доза облучения 46–50 Гр. Хирургическое вмешательство выполняется после восстановления показателей крови (лейкоциты $2 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилы $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$) и прекращения кожной лучевой реакции.

19.9.2.6. Если в результате индукционной химиотерапии получена полная клиническая регрессия опухоли или пациент отказывается от хирургического вмешательства альтернативой является дистанционная лучевая терапия (предпочтительно 3D или IMRT). Лучевую терапию в этом случае начинают сразу после 4 курсов индукционной терапии в СОД 50–60 Гр в режиме классического фракционирования. Химиотерапия продолжается по программе без перерыва.

19.9.2.7. При отсутствии излечения первичного очага после завершения химиолучевого лечения, возникновении осложнений со стороны первичного очага (распад, кровотечение, патологические переломы без надежды на консолидацию из-за большого объема поражения, компрессия спинного мозга и т.д.) выполняется ампутация (экзартикуляция) конечности, резекции пораженной плоской кости или позвонка.

19.9.2.8.3-й этап: консолидирующая химиотерапия.

Проводится по схемам и режимам, применяемым для индукционной химиотерапии с учетом эффективности ранее используемых лекарственных средств. Общее количество курсов химиотерапии составляет 12–15 (от начала лечения).

19.9.3. IV стадия (любая T N0 M1a-b).

Общие принципы лечения соответствуют принципам лечения локализованных форм.

19.9.3.1. При метастазах в легких проводится лучевое воздействие на весь объем обоих легких (поочередно) РОД 3,3 Гр 3 раза в неделю (через день), СОД 13,2 Гр и дополнительное локальное облучение метастазов в СОД до 30 Гр.

19.9.3.2. При полной регрессии метастатических очагов в легких на фоне проводимой химиотерапии или метастазэктомии целесообразно проведение лучевого воздействия на весь объем обоих легких в СОД 13,2 Гр.

19.9.3.3. При метастазах в костях – локальное облучение (РОД 4 Гр, СОД 28 Гр или 8–10 Гр однократно).

19.9.3.4. При наличии одиночного (одиночных) метастаза(ов) в легком или его значительной регрессии после проведения химиолучевого лечения и излеченности первичного опухолевого очага производится хирургическое вмешательство на легком.

19.9.4. Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия). Тактика лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом, включающим врача-онколога, врача-химиотерапевта, врача-радиационного онколога, врача-морфолога. При наличии одиночного (одиночных) метастаза(ов) в легком и излеченности первичного опухолевого очага резекция метастазов производится в случае эффективности химиолучевого лечения.

19.10. Хондросаркома.

19.10.1. Объем оперативного вмешательства и метод лечения пациентов с хондросаркомой зависят от локализации опухоли, размеров очага поражения и степени злокачественности. Основным методом лечения хондросаркомы G1-3 или

светлоклеточной саркомы является радикальное хирургическое удаление опухоли с одномоментной пластикой (по показаниям).

19.10.2. При локализации опухоли в костях основания черепа проводится послеоперационная лучевая терапия или лучевая терапия в качестве самостоятельного метода (нерезектабельная опухоль) в СОД 70 Гр и более (с использованием специальных методик – IMRT, стереотаксическая радиохирurgia, фракционная стереотаксическая радиотерапия).

19.10.3. При экстракраниальной локализации нерезектабельной хондросаркомы и невозможности выполнить органосохраняющее хирургическое вмешательство проводится дистанционная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр. Вопрос о проведении послеоперационной лучевой терапии после нерадикального хирургического вмешательства рассматривается индивидуально.

19.10.4. Лечение дедифференцированной хондросаркомы проводится по протоколу лечения остеосаркомы. В качестве варианта лечения возможно выполнение на первом этапе радикального хирургического вмешательства с последующими курсами адъювантной химиотерапии.

19.10.5. Лечение мезенхимальной хондросаркомы проводится по протоколу лечения саркомы Юинга. В случае если опухоль не может быть полностью удалена проводится лучевая терапия.

19.10.6. Основные типы оперативных вмешательств при хондросаркомах:

19.10.6.1. При локализации опухоли в трубчатых костях – сегментарная резекция кости с замещением дефекта ауто- или аллотрансплантатом, эндопротезирование.

19.10.6.2. При локализации опухоли в крыле подвздошной кости, лопатке, малоберцовой, локтевой и других костях – сегментарная резекция или экстирпация кости.

19.10.6.3. При наличии противопоказаний к органосохраняющему лечению выполняется ампутация или экзартикуляция конечности, в том числе вместе с половиной таза или плечевого пояса.

19.10.7. Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция).

19.11. Наблюдение, сроки и объем обследования (проводится в онкологических диспансерах по месту жительства).

19.11.1. При остеосаркоме и других высокозлокачественных саркомах наблюдение проводится:

в течение первых двух лет после завершения лечения – каждые 3 месяца;

в течение третьего и четвертого года – каждые четыре месяца;

в течение пятого года – каждые 6 месяцев и далее – ежегодно.

19.11.2. Методы обследования:

локальный клинический контроль, пальпация всех доступных Групп лимфатических узлов – при каждом осмотре;

рентгенологический контроль органов Грудной (предпочтительно КТ) – при каждом осмотре в течение первого года, каждые 6 месяцев – в течение четырех лет и далее – ежегодно;

МРТ±КТ* (исследования с контрастным усилением) области первичного опухолевого очага каждые 6 месяцев (при высоком риске местного рецидива и опухолях позвонков – каждые 3 месяца) в течение первых двух лет и далее по показаниям;

при невозможности выполнения МРТ или КТ – рентгенография всей пораженной кости в прямой и боковой проекциях;

УЗИ органов брюшной полости, регионарных лимфатических узлов и сегмента пораженной конечности (если не выполнялось КТ) – при каждом осмотре;

остеосцинтиграфия или ФДГ-ПЭТ/КТ (по показаниям).

19.11.3. При низкоккачественных саркомах наблюдение проводится каждые 6 месяцев в течение 2-х лет и далее ежегодно.

19.11.4. Методы обследования:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре (предпочтительно МРТ±КТ* с контрастным усилением);

рентгенография органов Грудной клетки – при каждом контрольном осмотре.

** При наличии эндопротезов используется программа подавления артефактов от металлических конструкций.*

ГЛАВА 20 МЕЛАНОМА КОЖИ (С43, С51.0, С60.9, С63.2)

20.1. Основные статистические показатели С43 (таблица 20.1).

Таблица 20.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	730	881
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	7,7	9,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	34,4	40,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	48,3	44,9
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	8,0	5,9
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	4,8	6,5
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	9,6	7,5
Умерло от злокачественных новообразований	237	242
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	2,5	2,5
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	32,5	26,9
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	5322	6517
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	55,3	56,2

20.2. Гистологическая классификация меланомы кожи (ВОЗ, 2005 г.)

Меланома in situ	[8720/2]
Злокачественная меланома, БДУ	[8720/3]
Узловая меланома	[8721/3]
Баллоноклеточная меланома	[8722/3]
Злокачественная меланома регрессирующая	[8723/3]
Беспигментная меланома	[8730/3]
Злокачественная меланома в пограничном невусе	[8740/3]
Злокачественная меланома в предраковом меланозе	[8741/3]
Лентиго злокачественное	[8742/2]
Поверхностно распространяющаяся меланома	[8743/3]
Акральная лентигозная меланома	[8744/3]
Десмопластическая меланома	[8745/3]
Лентигозная меланома слизистой оболочки	[8746/3]
Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе	[8761/3]

20.3. TNM классификация.

Анатомические области см. 21.3.

20.3.1. Правила классификации

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить гистологический тип опухоли и степень злокачественности.

Подтверждение категорий N и M:

Категория N – физикальное обследование и методы визуализации

Категория M – физикальное обследование и методы визуализации

20.3.2. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

20.3.2.1. Односторонние опухоли

Голова, шея: переаурикулярные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Грудная клетка: подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения.

Верхняя конечность: лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения.

Живот, поясница и ягодицы: паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Нижняя конечность: подколенные и паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

20.3.2.2. Опухоли пограничных зон

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными. Пограничными зонами считаются следующие четырехсантиметровые полосы (таблица 20.2).

Таблица 20.2

Четырехсантиметровые полосы пограничных зон

Между	Вдоль
Правая/левая	Средняя линия
Голова и шея/грудь	Ключично-акромиальная-верхний край лопатки
Грудь/верхняя конечность	Плечо – подмышечная впадина – плечо
Грудь/брюшная стенка, поясница и ягодицы	Спереди: середина между пупком и реберной дугой Сзади: нижний край Грудного отдела позвоночника
Брюшная стенка, поясница и ягодицы/нижняя конечность	Пахово-вертельно-ягодичная складка

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным Группам, обозначаются как M1.

20.3.3. Клиническая классификация TNM

20.3.3.1. T – первичная опухоль

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после иссечения (pT).

20.3.3.2. N – регионарные лимфатические узлы

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле или внутрилимфатический регионарный метастаз без поражения лимфатических узлов

N1a – один микроскопический метастаз (клинически не выявляемый)

N1b – макроскопический метастаз (клинически очевидный)

N1c – сателлит(ы) или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах

N2 – метастазы в 2 или 3 регионарных лимфатических узлах или внутрилимфатический регионарный метастаз с метастазами в регионарных лимфатических узлах

N2a – только микроскопический метастатический узел

N2b – макроскопический метастатический узел

N2c – сателлит(ы) или транзитные метастазы с только одним метастазом в регионарном лимфатическом узле

N3 – метастазы в 4-х и более регионарных узлах, или конгломерат метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, или сателлит(ы) или транзитные метастазы с двумя или более метастазами в регионарном лимфатических узлах

N3a – только микроскопический метастатический узел

N3b – макроскопический метастатический узел

N3c – сателлит(ы) или транзитные метастазы с двумя или более метастазами в регионарном лимфатических узлах

Примечание: К сателлитам относятся опухолевые гнезда или узлы (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов.

20.3.3.3. M отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы*

M1a – метастазы в коже, подкожной клетчатке или лимфатических узлах, не относящихся к регионарным

M1b – метастазы в легком

M1c – метастазы в других тканях и органах (кроме центральной нервной системы)

M1d – метастазы в центральной нервной системе

* Дополнения к категории M:

(0) уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – не повышен

(1) ЛДГ – повышен

Например: M1a(1) – метастазы в коже, подкожной клетчатке или лимфатических узлах (не относящихся к регионарным) с повышенным уровнем ЛДГ. Дополнений нет – если уровень ЛДГ не указан или не определен.

20.3.4. pTNM патогистологическая классификация

20.3.4.1. pT – первичная опухоль

pTx – первичная опухоль не может быть оценена*

pT0 – первичная опухоль не определяется.

pTis – меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение).

Примечание: *pTx включает срезание по плоскости (Shave-биопсия) и регрессировавшую меланому.

pT1 – меланома толщиной 1 мм или менее.

pT1a – меланома толщиной 0.8 мм или менее (без изъязвления)

pT1b – меланома толщиной 0.8 мм с изъязвлением или превышающая 0.8 мм, но толщиной не более чем 1 мм (с или без изъязвления)

pT2 – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм

pT2a – без изъязвления

pT2b – с изъязвлением

pT3 – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм

pT3a – без изъязвления

pT3b – с изъязвлением

pT4 – меланома толщиной более 4 мм

pT4a – без изъязвления

pT4b – с изъязвлением

20.3.4.2. pN – регионарные лимфатические узлы

pN – соответствует категории N

pN0 – гистологическое исследование обычно включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но исследованию подверглось меньшее их число, это классифицируется как pN0. Если N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции, это классифицируется как (sn) для сторожевого узла. Например: (p)N1(sn).

20.3.4.3. pM – отдаленные метастазы

pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

20.3.5. Клиническая Группировка по стадиям (таблица 20.3).

Таблица 20.3

Клиническая Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	p Tis	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия IB	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0
Стадия IIC	p T4b	N0	M0
Стадия III	Любая pT	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

20.3.6. Патогистологическая Группировка по стадиям* (таблица 20.4)

Таблица 20.4

Патогистологическая Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	p Tis	N0	M0
Стадия I	p T1	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
	p T1b	N0	M0
Стадия IB	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0
Стадия IIC	p T4b	N0	M0
Стадия III	любая pT	N1, N2, N3	M0
Стадия IIIA	p T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Стадия IIIB	p T1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	p T2b–T3a	N1, N2a, N2b	M0
Стадия IIIC	p T1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	p T3b, T4a, T4b	N1, N2, N3	M0
Стадия IIID	p T4b	N3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

Примечание* Если метастазы в лимфатических узлах идентифицированы без определяемой первичной опухоли, стадия устанавливается следующим образом:

Стадия IIIB T0 N1b, N1c M0

Стадия IIIC T0 N2b, N2c, N3b, N3c M0

20.3.7. Прогностические факторы (таблица 20.5).

Таблица 20.5

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Наиболее значимые	Толщина опухоли. Скорость митозов Изъязвление. Распространенность метастатического процесса.	Лимфоидная инфильтрация. Регрессия.	Лекарственные средства, особенно иммунодепрессанты.
Дополнительные	Лимфососудистая инвазия. Периневральная инвазия.	Локализация первичной опухоли. Семейный анамнез. Персональная медицинская история, особенно иммунодефицит. Пол (прогноз более благоприятный у женщин). Возраст (прогноз более благоприятный в молодом возрасте).	История экспозиции солнечного воздействия на кожу. Посещение солярия.
Новые и перспективные	Молекулярные: экспрессия генов, обусловленная мутациями; протеомика, микроРНК.	Иммуногенетика. Другие характеристики иммунной системы	

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

20.4. Диагностические мероприятия.

20.4.1. Основные методы обследования:

Осмотр кожных покровов всего тела, в том числе волосистой части головы, половых органов и перианальной зоны;

пальпация всех доступных Групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов;

цитологическое исследование мазков-отпечатков новообразования (при изъязвленной поверхности опухоли);

при отсутствии верификации первичной опухоли – эксцизионная биопсия.

20.4.2. При наличии увеличенных или измененных (данные УЗИ) лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (при неинформативности – эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла).

20.4.3. При T3b, T4 и/или наличии метастазов (транзитные, регионарные, отдаленные) выполняется КТ органов Грудной, брюшной полостей и таза (с контрастированием) или ФДГ-ПЭТ/КТ.

20.4.4. При наличии отдаленных метастазов дополнительно выполняется МРТ головного мозга (с или без контрастирования).

20.4.5. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты – К, Na, Ca, Cl);
коагулограмма (по показаниям);
ЭКГ.

20.4.6. У пациентов с впервые установленным диагнозом нерезектабельная метастатическая меланома выполняется определение BRAF-мутации до начала лекарственной терапии.

20.5. Общие принципы лечения.

Основной метод лечения меланомы кожи – хирургический. При метастатических формах заболевания используются хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения.

20.5.1. Особенности анестезиологического обеспечения:

оперативные вмешательства по поводу меланомы кожи выполняются под наркозом; при отсутствии явных клинических признаков меланомы эксцизионная биопсия пигментных новообразований кожи выполняется под местной анестезией (инъекционная игла не должна вводиться в пигментное новообразование или под него);

при наличии клинических признаков, указывающих на злокачественный характер опухоли, эксцизионная биопсия выполняется под наркозом.

20.5.2. Стандартные хирургические вмешательства.

20.5.2.1. При эксцизионной биопсии опухоль иссекают эллипсовидным разрезом, отстоящим на 2–3 мм от краев образования. Срочное гистологическое исследование, несомненно, дает преимущество немедленного ответа и позволяет выполнить адекватное хирургическое вмешательство (в этот же день). При решении вопроса о необходимости его выполнения следует учитывать вероятность ошибочного диагноза при срочном гистологическом исследовании и/или затруднения правильного определения pT по парафиновым препаратам. Если диагноз меланомы установлен по парафиновым препаратам адекватное хирургическое вмешательство выполняется в кратчайшие сроки после получения заключения.

20.5.2.2. При иссечении опухоли отступление от краев составляет:

меланома in situ – 0,5 см,

меланома толщиной $\leq 1,0$ мм – 1,0 см,

меланома толщиной 1,01–2 мм – 1–2 см,

меланома толщиной более 2 мм – не менее 2 см.

20.5.2.3. При больших изъязвленных меланомах опухоль иссекают отступая от клинически определяемого ее края на менее 3 см.

Меланому удаляют единым блоком с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и мышечной фасцией или апоневрозом.

20.5.2.4. При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев (при небольшой поверхностной меланоме возможно выполнение органосохраняющей операции с применением пластических операций).

20.5.2.5. При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

20.5.2.6. При образовании обширного раневого дефекта, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов кожной пластики.

20.5.2.7. Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах или поражении сторожевого лимфатического узла.

20.5.2.8. Биопсия сторожевого лимфатического узла (данная процедура должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой).

Показанием для биопсии сторожевого лимфатического узла является:

толщина опухоли по Бреслоу более 1,5 мм при отсутствии (по результатам стандартного диагностического обследования) данных о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах и генерализации опухолевого процесса.

Биопсия сторожевого лимфатического узла может быть выполнена как одновременно с удалением первичного опухолевого очага, так и после получения данных заключительного морфологического исследования.

20.5.2.9. Профилактическая лимфодиссекция допустима при невозможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов с меланомой кожи, локализующейся в проекции лимфатического регионарного коллектора и наличии признаков, свидетельствующих о высокой вероятности метастазирования (изъязвленные опухоли толщиной более 2 мм с или без инфильтрации подлежащих тканей).

20.5.2.10. Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются:

подключично-подмышечно-подлопаточная

подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция выполняется исключительно в виде профилактического вмешательства. При подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты. Отсроченная лечебная лимфодиссекция выполняется при развитии метастазов в регионарных лимфатических узлах после излечения первичного опухолевого очага.

20.5.3. Лучевая терапия.

20.5.3.1. Лучевая терапия применяется преимущественно с паллиативной целью с использованием следующих режимов фракционирования:

СОД 60 Гр за 30 фракций при РОД 2 Гр в течение 6 недель;

СОД 50 Гр за 20 фракций при РОД 2,5 Гр в течение 4 недель;

СОД 48 Гр за 20 фракций при РОД 2,4 Гр в течение 4 недель;

СОД 30 Гр за 5 фракций при РОД 6 Гр в течение 2,5 недель (облучение проводится 2 раза в неделю).

20.5.3.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) используется в качестве адъювантного послеоперационного воздействия на область удаленного регионарного лимфатического коллектора. Показанием к ее применению является макроскопически определяемое экстракапсулярное распространение метастаза(ов) и/или:

метастаз(ы) в околоушной слюнной железе (во всех случаях);

метастаз в шейных лимфатических узлах размерами более 3 см или более одного метастаза;

метастаз в подмышечных лимфатических узлах размерами более 4 см или более одного метастаза;

метастазы в паховых лимфатических узлах размерами более 4 см или более двух метастазов;

реализовавшийся после лимфаденэктомии повторный регионарный метастаз (облучение проводится после его хирургического удаления).

20.6. Лечение по стадиям.

20.6.1. I и II стадии (pT1-4 N0 M0):

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (при необходимости выполняется кожная пластика).

20.6.2. III стадия (любая pT N1-3 M0):

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (включая сателлиты и транзитные метастазы) + регионарная лимфодиссекция ± послеоперационная лучевая терапия на область пораженного лимфатического коллектора СОД 60 Гр.

20.6.3. IV стадия (любая pT любая N M1):

при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии в обычных или модифицированных условиях (гипертермия, гипергликемия и др.), паллиативная лучевая терапия;

у компенсированных пациентов с солитарными метастазами допустимо их хирургическое удаление;

паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

20.6.4. Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланомы:

20.6.4.1. Цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 2–5-й дни;

винбластин 1,6 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й дни;

дакарбазин 800 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

20.6.4.2. Дакарбазин 200–250 мг/м² внутривенно 15–30 мин с 1-го по 5-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего цикла).

20.6.4.3. Темозоломид 150 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день

При удовлетворительной переносимости второй и последующие курсы – по 200 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего цикла).

20.6.4.4. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели.

20.6.4.5. Интерлейкин-2 1,0 мг/м² подкожно в 1–4-й дни;

интерферон-α 5 × 10⁶ МЕ/м² подкожно в 1–5-й дни, 7, 9, 11, 13-й дни;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

винбластин 1,6 мг/м² внутривенно струйно в 1–4-й дни;

дакарбазин 800 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

20.6.4.6. У пациентов со статусом 0–1 по шкале ECOG с уровнем ЛДГ, не превышающим 1,5 верхней Границы нормы возможно проведение химиотерапии с введением высоких доз интерлейкина-2:

20.6.4.6.1. Дакарбазин 800 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

интерлейкин-2 по 9 мг/м² в/в, 4-часовая инфузия в 1–5-й дни;

циклы повторяют каждые 3 недели.

или

20.6.4.6.2. Дакарбазин 800 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

интерлейкин-2 в режиме постепенного снижения дозы

18 мг/м² в/в, 20-часовая инфузия 1-й день;

9 мг/м² в/в, 4-часовая инфузия 2-й день;

по 4 мг/м² в/в, 4-часовая инфузия 3, 4-й дни;

циклы повторяют каждые 3 недели.

20.6.4.7. Вемурафениб (при наличии мутации BRAF V600) 960 мг 2 раза в сутки, внутрь, длительно.

Возможность назначения этого лекарственного средства определяется решением мультидисциплинарного консилиума учреждения здравоохранения – онкологический диспансер.

20.6.4.8. Иматиниб (при наличии мутации C-KIT) 800 мг/сут. внутрь (до прогрессирования опухолевого процесса).

20.6.4.9. Проспидин (при неэффективности других схем химиотерапии)

Проспидин вводят внутривенно или внутримышечно ежедневно или через день. Лечение начинают с дозы 50 мг. При хорошей переносимости после 1–2 инъекций разовую дозу увеличивают до 150–200 мг.

Циклы повторяют каждые 3 недели. Курс лечения состоит из 1–3 отдельных циклов по 30 ежедневных инъекций. На курс лечения назначают обычно от 3000 до 6000 мг.

20.6.5. Лечение рецидивов заболевания

20.6.5.1. При реализации метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется лимфодиссекция ± адьювантная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора;

20.6.5.2. При наличии резидуальной опухоли после лимфодиссекции, а также изначально нерезектабельных регионарных метастазах возможно проведение лучевой и лекарственной терапии в соответствии с принципами лечения генерализованной формы меланомы;

20.6.5.3. При наличии отдаленных метастазов лечение осуществляется по индивидуальным программам (химиотерапия, иммунотерапия, химиоиммунотерапия, общая и локальная гипертермия, гипергликемия, лучевая терапия, радиочастотная абляция и др.);

20.6.5.4. У компенсированных пациентов с солитарными метастазами (по данным ФДГ-ПЭТ/КТ) возможно их хирургическое удаление;

20.6.5.5. При метастазах в головном мозгу в зависимости от клинической ситуации возможны: резекция метастаза, стереотаксическая радиохирургия, облучение всего головного мозга, химиолучевое лечение (см. гл. Новообразования центральной нервной системы).

20.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

20.7.1. Меланома in situ.

ежегодный осмотр кожных покровов;

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

20.7.2. Стадия I.

анамнез и физический осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации Групп лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение первых пяти лет (далее один раз в год);

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки, ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости – каждые 6–12 месяцев.

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

20.7.3. Стадия II–III и IV (после радикального хирургического лечения или полной регрессии метастазов после завершения системного лечения).

анамнез и осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации Групп лимфатических узлов

каждые 3 месяца в течение первых двух лет;

каждые 6 месяцев в течение третьего года и далее ежегодно

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, общий анализ крови, уровень ЛДГ в сыворотке крови – каждые 6–12 месяцев.

20.7.4. При метастатической меланоме ежегодная МРТ головного мозга (с или без контрастирования) в течение 3-х лет.

20.7.5. Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

ГЛАВА 21
РАК КОЖИ (С44.0, С44.2-С44.9, С63.2)

21.1. Основные статистические показатели С44 (исключая базалиому кожи) (таблица 21.1).

Таблица 21.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1192	1301
Заболелаемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	12,6	13,7
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	69,6	70,7
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	25,1	21,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	2,2	2,6
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0,4	2,2
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	2,2	1,4
Умерло от злокачественных новообразований	49	47
Смертность на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,5	0,5
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	4,0	3,6
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	7920	7692
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	55,6	49,5

21.2. Гистологическая классификация эпителиальных новообразований кожи (ВОЗ, 2005 г.).

Новообразования из кератиноцитов	код ICD-O
<i>Базально-клеточная карцинома, БДУ</i>	8090/3
Мультицентрическая поверхностная базально-клеточная карцинома	8091/3
Узловая (солидная) базально-клеточная карцинома	8097/3
Микронодулярная базально-клеточная карцинома	8090/3
Инфильтративная (склерозирующая, морфеоподобная) базально-клеточная карцинома	8092/3
Фиброэпителиальная базально-клеточная карцинома	8093/3
Аденоидная базально-клеточная карцинома	8098/3
Базально-плоскоклеточная карцинома (метатипический рак)	8094/3
Кератотическая базально-клеточная карцинома	8090/3
<i>Плоскоклеточная карцинома, БДУ</i>	8070/3
Акантолитическая (аденоидная) плоскоклеточная карцинома	8075/3
Веретенклеточная плоскоклеточная карцинома	8074/3
Веррукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/3
Болезнь Боуэна	8081/2
Кератоакантома	8071/1
Новообразования из придатков кожи	
Тубулярная аденокарцинома	8211/3
Микрокистозная аденокарцинома из придатков кожи	8407/3
Злокачественная эккринная порома	8409/3
Злокачественная эккринная спираденома	8403/3
Злокачественная смешанная опухоль, БДУ	8940/3

Аденокарцинома потовых желез	8400/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Эккринная (дигитальная) папиллярная аденокарцинома	8408/3
Аденокистозная карцинома	8200/3
Апокриновая аденокарцинома	8401/3
Болезнь Педжета, экстрамаммарная	8542/3
Пиломатриксальная карцинома	8110/3
Аденокарцинома сальных желез	8410/3

21.3. Анатомические области.

Губа (исключая красную кайму) (C44.0)

Глазное веко (C44.1)

Наружное ухо (C44.2)

Другие и неуточненные части лица (C44.3)

Волосистая часть головы и шея (C44.4)

Туловище, исключая анальный край и перианальную кожу (C44.5)

Верхняя конечность, включая область плечевого пояса (C44.6)

Нижняя конечность, включая тазобедренную область (C44.7)

Мошонка (C63.2)

21.4. Классификация TNM.

21.4.1. Правила классификации TNM.

Классификация применима только для рака кожи, исключая карциному Меркеля. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли. TNM классификация рака кожи век приводится в соответствующей главе.

Классификация осуществляется с учетом категорий T, N и M:

Категория T – физикальное обследование

Категория N – физикальное обследование и методы визуализации

Категория M – физикальное обследование и методы визуализации

21.4.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

21.4.2.1. Односторонние опухоли.

Голова, шея: переаурикулярные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Грудная клетка: подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения.

Верхняя конечность: лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные лимфоузлы на стороне поражения.

Живот, поясница и ягодицы: паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Нижняя конечность: подколенные и паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

21.4.2.2. Опухоли пограничных зон.

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными. Пограничными зонами считаются следующие четырехсантиметровые полосы (таблица 21.2):

Таблица 21.2

Четырехсантиметровые полосы пограничных зон

Между	Вдоль
Правая/левая	Средняя линия
Голова и шея/грудь	Ключично-акромиальная-верхний край лопатки
Грудь/верхняя конечность	Плечо – подмышечная впадина – плечо
Грудь/брюшная стенка, поясница и ягодицы	Спереди: середина между пупком и реберной дугой Сзади: нижний край Грудного отдела позвоночника

Брюшная стенка, поясница и ягодицы/нижняя конечность	Пахово-вертельно-ягодичная складка
------------------------------------------------------	------------------------------------

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным Группам, обозначаются как M1.

21.4.3. Клиническая классификация TNM.

21.4.3.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 – опухоль меньшая или равная 2 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль >2 см и ≤ 4 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль >4 см в наибольшем измерении или с минимальной эрозией подлежащей кости, или с периневральной инвазией, или глубокой инвазией*

T4a – опухоль с выраженным распространением на кортикальный слой подлежащей кости, в том числе с проникновением к костно-мозговой канал

T4b – опухоль с распространением на подлежащую кость осевого скелета или основание черепа, в том числе с распространением в анатомические отверстия в кости и/или в позвоночнике с вовлечением эпидурального пространства

Примечание:

* Глубокая инвазия определяется как инвазия за пределы подкожной жировой клетчатки или более 6 мм от зернистого слоя эпидермиса под основанием опухоли; периневральная инвазия при T3 определяется на основании клинических признаков или рентгенографических данных указывающих на поражение названных нервов, но без распространения опухоли в анатомические отверстия или ее инвазии в основание черепа.

В случае синхронного развития множественных опухолей кожи классификация производится по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках, например: T2 (5).

21.4.3.2. N – регионарные лимфатические узлы (рак кожи туловища и конечностей).

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле, меньший или равный 3 см в наибольшем измерении

N2 – метастаз в одном лимфатическом узле, более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, или множественные метастазы в лимфатических узлах (на стороне поражения) но не более 6 см в наибольшем измерении

N3 – метастаз(ы) в лимфатическом узле, более 6 см в наибольшем измерении

21.4.3.3. N – регионарные лимфатические узлы (рак кожи головы и шеи).

N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения, меньший или равный 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

N2 классифицируются:

N2a – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения, более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

N2b – множественные метастазы в лимфатических узлах, на стороне поражения, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

N2c – билатеральные или контрлатеральные метастазы в лимфатических узлах, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

N3a – метастаз в лимфатическом узле, более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения

N3b – одиночный или множественные метастазы в лимфатических узлах с клинически экстранодальным распространением*

Примечание:

* Метастаз(ы) в лимфатических узлах с распространением на кожу или инвазией в мягкие ткани, ограничено смещаемые/врастающие в подлежащие мышцы или смежные структуры или с клиническим признаком поражения нервов классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

21.4.3.4. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы*

* Метастазы в контрлатеральных лимфатических узлах расцениваются как отдаленные (не рак кожи головы и шеи).

21.4.4. pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

pN0 – при регионарной лимфодиссекции гистологическому исследованию обычно подвергается 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены метастазами, но их число меньше рекомендуемых, поражение классифицируется как pN0.

21.4.5. Группировка по стадиям (таблица 21.3):

Таблица 21.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Стадия IVA	T1, T2, T3 T4	N2-3 любая N	M0 M0
Стадия IVB	любая T	любая N	M1

21.4.6. Прогностические факторы для рака кожи (таблица 21.4):

Таблица 21.4

Прогностические факторы для рака кожи

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Наиболее значимые	TNM Гистологический тип Локализация Толщина Периневральная инвазия (клинически)	Иммуносупрессия Рецидив заболевания	Края резекции Ранее проведенная лучевая терапия
Дополнительные	Края опухоли Степень дифференцировки Скорость роста Лимфатическая/сосудистая инвазия Периневральная инвазия (выявленная при дополнительном исследовании)	Генетические факторы Синдром Горлина Возраст Хроническое воспаление, рубцы, ожоги	Курение (плоскоклеточный рак кожи)
Новые и перспективные	Биопсия сторожевого лимфатического узла Нарушения клеточных сигнальных молекулярных путей		Вирусная этиология Конформная лучевая терапия Химиолучевая терапия

			Таргетная терапия Внутриопухолевая терапия.
--	--	--	---------------------------------------------------

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K.D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by JohnWiley & Sons, Ltd.

21.5. Диагностические мероприятия:

21.5.1. Основные методы обследования:

осмотр кожных покровов и очага поражения, в том числе с методами оптического усиления (при необходимости);

пальпаторное исследование кожи в области локализации опухоли;

пальпация регионарных лимфатических узлов;

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки (за исключением локализованного базальноклеточного рака);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (при местно-распространенных опухолевых процессах и метастатических формах опухоли);

цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскобов из новообразования;

при отсутствии убедительных данных клинического и цитологического исследования производят инцизионную (на Границе со здоровыми тканями) или эксцизионную (при небольших новообразованиях) биопсию опухоли;

при наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполняется тонкоигольная пункционная (аспирационная) биопсия.

21.5.2. При обширных раковых поражениях проводится дополнительное обследование:

рентгенография костей в проекции очага опухолевого поражения;

МРТ или КТ (с контрастированием) пораженной анатомической области.

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор (при хирургическом лечении);

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Са, Cl);

коагулограмма (по показаниям).

ЭКГ.

21.6. Общие принципы лечения.

21.6.1. Лечение проводится с учетом стадии процесса, локализации опухоли, ее гистологического строения. Используются лучевые, хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия и хирургическое лечение являются альтернативными методами при раке кожи I стадии. При этом учитываются противопоказания к операции, высокая степень операционного риска и локализация опухоли в сложных топографо-анатомических областях (крыло носа, угол глаза, ушная раковина и др.). Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения не рекомендуется при локализации опухоли на коже стопы, кисти, гениталий, а также веррукозном раке кожи. Противопоказанием к лучевой терапии являются генетические состояния и некоторые заболевания соединительной ткани, предрасполагающие к развитию рака кожи (пигментная ксеродерма, базальноклеточный невус-синдром, склеродермия, красная волчанка).

21.6.2. Хирургический метод.

21.6.2.1. При хирургическом методе лечения плоскоклеточного рака кожи производится иссечение опухоли, отступая от клинически определяемого края опухоли не менее 1,0 см (с гистологическим контролем краев отсечения).

21.6.2.2. При иссечении узловых и поверхностных форм базалиомы, а также высокодифференцированного плоскоклеточного рака с хорошо отграниченными краями возможно уменьшение отступа от краев опухоли до 0,5 см в следующих случаях:

опухоль локализуется на коже туловища, конечностях и имеет размер $T < 2$ см,

опухоль локализуется на коже щеки, лба, волосистой части головы и шеи и имеет размер $T < 1$ см,

опухоль локализуется на коже века, носа, периорбитальной области, брови, коже верхней губы, подбородке, околочелюстной области, ушной раковине, преддушной и позадишной области, виске, гениталиях, кисти, стопе и имеет размер $T < 0,6$ см,

21.6.2.3. В остальных случаях от края базалиомы отступают не менее 0,5 см (с гистологическим контролем краев отсечения).

21.6.2.4. В блок удаляемых тканей включают опухоль с окружающей ее кожей, подкожно-жировой клетчаткой, а также всю воспаленную или гиперемизированную кожу, окружающую опухоль.

21.6.2.5. При инфильтративных формах рака от клинически определяемого края опухоли отступают не менее 2,0 см. В случае вовлечения в опухолевый процесс подлежащих структур (фасция, мышцы, кости) последние резецируют. При сомнении в радикальности выполненного оперативного вмешательства при местно-распространенных опухолях выполняют срочное гистологическое исследование тканей краев и дна раневого дефекта.

21.6.2.6. При образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов пластики.

21.6.2.7. Лимфодиссекция выполняется исключительно при наличии метастазов в лимфатических узлах, при этом стандартными хирургическими вмешательствами являются подключично-подмышечно-подлопаточная лимфодиссекция, подвздошно-пахово-бедренная лимфодиссекция.

21.6.2.8. При раке кожи головы и шеи с регионарными метастазами, выполняется классическая шейная лимфодиссекция (операция Крайла) или модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). При одиночном метастазе до 3 см в диаметре возможно выполнение селективной лимфодиссекции.

21.6.2.9. При метастазах в околоушной слюнной железе выполняется субтотальная паратитидэктомия с последующим ее облучением (СОД 56–66 Гр, РОД 2 Гр).

21.6.3. Лучевое лечение.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода наиболее показана для лечения пациентов с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи с размерами опухоли до 2 см в диаметре (при вовлечении хряща РОД не должна превышать 2 Гр).

21.6.3.1. При диаметре опухоли < 2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 1–1,5 см:

СОД 64 Гр (32 фракции за 6–6,5 нед.)

СОД 55 Гр (20 фракции за 4 нед.)

СОД 50 Гр (15 фракции за 3 нед.)

СОД 35 Гр (5 фракции за 5 дней)

21.6.3.2. При диаметре опухоли ≥ 2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 1,5–2 см:

СОД 66 Гр (33 фракции за 6–6,6 нед.)

СОД 55 Гр (20 фракции за 4 нед.)

21.6.3.3. Лучевое лечение применяется при T1–T2 в виде короткофокусной рентгенотерапии (РОД 3,5–4 Гр, при базалиоме изоэквивалентная СОД 60–65 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр).

21.6.3.4. Альтернативным методом лучевой терапии рака кожи I ст. является контактная лучевая терапия РОД 3–5,2 Гр, ежедневно 5 раз в неделю, изоэквивалентная СОД 60–70 Гр.

21.6.3.5. При T3-T4 используется электронотерапия, телегамматерапия, сочетанная лучевая терапия (с дополнительной контактной лучевой терапией). Преимущество имеет электронотерапия (РОД 2 Гр, при базалиоме изоэквивалентная СОД 60–66 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр). Выбор энергии электронного пучка (5–15 МэВ) определяется толщиной опухоли.

21.6.3.6. Сочетанная лучевая терапия (дистанционная и контактная), при этом СОД составляет соответственно 40–50 Гр и 20–30 Гр. Оценка эффекта облучения производится через 1–1,5 мес. При выявлении неполной резорбции опухоли выполняется ее хирургическое удаление.

21.7. Лечение по стадиям.

21.7.1. I и II стадии (T1-2N0M0):

Хирургическое удаление опухоли, при необходимости с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов кожной пластики (при выявлении опухоли в крае отсечения по данным окончательного гистологического исследования) выполняется реиссечение (при локализации опухоли на туловище или конечностях). При всех других локализациях, в случае ожидаемого плохого косметического исхода операции, проводится послеоперационная лучевая терапия);

Лучевая терапия по радикальной программе;

При поверхностно-распространяющихся формах базалиомы, в том числе синхронных поражениях, раке кожи *in situ* с целью улучшения косметического исхода лечения допустимо использовать фотодинамическую терапию, электрохимиотерапию, криохирургический метод, крем имиквимод (в отдельных случаях, по контролю врача-онколога).

21.7.2. III стадия (T1-3 N1 M0; T3 N0 M0):

Хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция (при наличии цитологического или морфологического подтверждения метастатического поражения регионарного лимфатического узла).

при выраженном периневральном распространении или вовлечении крупных нервов проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр на ложе удаленной опухоли;

при локализации местно-распространенной опухоли на конечности с целью создания оптимальных условий для выполнения органосохраняющей операции допустимо применение регионарной внутриартериальной химиотерапии с цисплатином и флуороурацилом, в том числе в сочетании с электрохимиотерапией;

при локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении – ампутация конечности.

при отказе пациента от операции возможно проведение лучевой терапии (электронотерапия, телегамматерапия) по радикальной программе.

21.7.3. IV стадия (T4 N0 M0):

Комбинированное лечение (хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + лучевая терапия в СОД 60–70 Гр);

При нерезектабельной опухоли или при отказе пациента от операции проводится дистанционная лучевая терапия на первичный очаг (РОД 2 Гр, СОД 60–70 Гр). Через 2–3 недели после завершения лучевой терапии рассматривается вопрос о возможности хирургического удаления резидуальной опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики.

21.7.4. IV стадия (T1-3N2-3M0, T4N1-3M0):

Хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция. При локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких

тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении – ампутация конечности + регионарная лимфодиссекция;

при множественных регионарных метастазах или экстракапсулярном распространении проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора (РОД 2 Гр, СОД 54 Гр; при экстракапсулярном распространении – 60 Гр);

при регионарных шейных метастазах (N2-3) или экстракапсулярном распространении во всех случаях проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора (РОД 2 Гр, СОД 56; при экстракапсулярном распространении – 60–66 Гр).

При нерезектабельной первичной опухоли и/или регионарных метастазах проводится лучевая или одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

Цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Через 2–3 недели после завершения лучевой терапии или одновременной лучевой и химиотерапии рассматривается вопрос о возможности хирургического удаления резидуальной опухоли.

21.7.5. IV стадия (любая Т любая N M1):

лечение по индивидуальным программам (хирургические методы, лучевая терапия, системная химиотерапия).

При лечении метастатических форм рака кожи возможно проведение системной химиотерапии.

21.7.5.1. Цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флуороурацил 800–1000 мг/м² в сутки внутривенно или внутриаартериально, 24-х часовая инфузия с 1-го по 4-й день;

2–4 курса с интервалом 4 недели.

курс повторяется каждые 3–4 недели.

21.7.5.2. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день,

интервалы между курсами 4 недели.

21.7.5.3. Проспидин (при неэффективности других схем химиотерапии)

Проспидин вводят внутривенно или внутримышечно ежедневно или через день. Лечение начинают с дозы 50 мг. При хорошей переносимости после 1–2 инъекций разовую дозу увеличивают до 150–200 мг.

Циклы повторяют каждые 3 недели. Курс лечения состоит из 1–3 отдельных циклов по 30 ежедневных инъекций. На курс лечения назначают обычно от 3000 до 6000 мг.

21.7.6. Лечение рецидивов рака кожи хирургическое и комбинированное.

21.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.

21.8.1. Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами осуществляется в течение 5 лет:

в течение 1-го и 2-го года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца (при базально-клеточном раке 1 раз каждые 6–12 месяцев);

с 3-го года после завершения лечения – 1 раз каждые 6–12 месяцев.

в последующие годы – 1 раз каждые 12 месяцев.

21.8.2. При наличии регионарных метастазов:

в течение 1-го года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

со 2-го года после завершения лечения – 1 раз каждые 4–6 месяцев.

с 5-го года после завершения лечения – 1 раз каждые 6–12 месяцев.

21.8.3. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом посещении;
рентгенографическое исследование органов Грудной клетки – один раз в год (при плоскоклеточном раке кожи);

УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

Карцинома Меркеля [8247/3].

Карцинома Меркеля относится к редким нейроэндокринным агрессивным опухолям кожи, характеризующаяся высокой частотой рецидивирования (25–30 %), метастазирования в регионарные лимфатические узлы (≈ 25 %), легкие, печень и кости (≈ 30 %). Опухоль чаще развивается у мужчин в возрасте старше 65 лет. Ведущим фактором риска является повышенная инсоляция. Наиболее часто карцинома Меркеля локализуется на конечностях, лице и шее. Пятилетняя выживаемость не превышает 50–60 %. В 90 % случаев развитие рецидивов и метастазов имеет место в течение первых двух лет после завершения лечения.

21.9. Классификация TNM.

21.9.1. Правила классификации TNM.

Классификация применима только для карциномы Меркеля. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

Классификация осуществляется с учетом категорий T, N и M:

Категория T – физикальное обследование

Категория N – физикальное обследование и методы визуализации

Категория M – физикальное обследование и методы визуализации

21.9.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

21.9.3. Клиническая классификация TNM.

21.9.3.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 – опухоль меньшая или равная 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T4 – опухоль поражает глубокие экстрадермальные структуры, напр., хрящ, скелетные мышцы, фасцию или кость.

21.9.3.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

N2 – транзитные метастазы* без метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N3 – транзитные метастазы* с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Примечание:

* Транзитные метастазы – опухолевые узлы, расположенные вне первичной опухоли и локализующиеся между первичным опухолевым очагом и дренирующими регионарными лимфатическими узлами или дистальнее по отношению к первичному опухолевому очагу.

21.9.3.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – метастазы в коже, подкожной жировой клетчатке или лимфатических узлах, не относящихся регионарным.

M1b – метастазы в легком.

M1c – метастазы в других органах и тканях.

21.9.4. pTNM – патогистологическая классификация.

21.9.4.1. Требования к определению категорий pT соответствуют требованиям к определению категорий T. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

21.9.4.2. N – регионарные лимфатические узлы

pN0 – при регионарной лимфодиссекции гистологическому исследованию обычно подвергается 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены метастазами, но их число меньше рекомендуемых, поражение классифицируется как pN0.

pNX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

pN0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

pN1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

pN1a – микроскопические метастазы, установленные по данным биопсии сторожевого лимфатического узла (sn).

pN1a – микроскопические метастазы, установленные по данным лимодиссекции.

pN1b – макроскопические метастазы (клинически очевидные).

pN2 – транзитные метастазы* без метастазов в регионарных лимфатических узлах.

pN3 – транзитные метастазы* с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Примечание: * транзитные метастазы – опухолевые узлы, расположенные вне первичной опухоли и локализующиеся между первичным опухолевым очагом и дренирующими регионарными лимфатическими узлами или дистальнее по отношению к первичному опухолевому очагу.

21.9.5. Клиническая Группировка по стадиям (таблица 21.5).

Таблица 21.5

Клиническая Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2, T3	N0	M0
Стадия IIВ	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

21.9.6. Патогистологическая Группировка по стадиям (таблица 21.6).

Таблица 21.6

Патогистологическая Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2, T3	N0	M0
Стадия IIВ	T4	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a, N1a(sn)	M0
Стадия IIIВ	Любая T	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

21.10. Диагностические мероприятия (см. рак кожи).

21.10.1. Дополнительные методы исследования:

морфологический диагноз должен быть подтвержден иммуногистохимическим методом;

ФДГ-ПЭТ/КТ (при невозможности – КТ органов Грудной клетки и брюшной полости);

МРТ головного мозга с контрастным усилением – при наличии регионарных или отдаленных метастазов (при невозможности – КТ с контрастным усилением);

биопсия сторожевого лимфатического узла (данная процедура должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой) ;

при наличии клинического определяемого увеличенного регионарного лимфатического узла (при отрицательных результатах тонкоигольной аспирационной биопсии) – эксцизионная биопсия одновременно с удалением первичного опухолевого очага.

21.11. Общие принципы лечения.

Иссечение опухоли с подкожной клетчаткой и фасцией с отступлением от клинически определяемых краев новообразования по 2 см + лучевая терапия на область послеоперационного рубца и окружающие ткани (3–5 см) и регионарный лимфатический коллектор в СОД 50–56 Гр (РОД 2 Гр).

при наличии опухоли в краях отсечения лучевая терапия на область послеоперационного рубца и окружающие ткани в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр);

при опухолях <1 см и отсутствии лимфососудистой инвазии послеоперационная лучевая терапия не проводится;

при наличии регионарных метастазов или метастаза в сторожевом лимфатическом узле: лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия на область регионарного лимфатического коллектора в СОД 50–56 Гр (РОД 2 Гр), при множественных метастазах и /или экстракапсулярном распространении в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии отдаленных метастазов лечение по индивидуальной программе (химиотерапия, хирургическое вмешательство, лучевая терапия);

при образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из вариантов пластики.

21.11.1. Химиотерапия:

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1, 2, 3-й дни;

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

курс повторяется каждые 3–4 недели (до развития химиорезистентности).

21.12. Наблюдение, сроки и объем обследования.

21.12.1. Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 1–3 месяца;

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 3–6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз каждые 6–12 месяцев.

21.12.2. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов при каждом посещении;

КТ органов Грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости один раз в год (если не выполняется ФДГ-ПЭТ/КТ);

ФДГ-ПЭТ/КТ – один раз в год в течение первых двух лет (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

Дерматофибросаркома [8832/3].

Дерматофибросаркома (Dermatofibrosarcoma Protuberans) относится к редким низкоккачественным саркомам. Рост опухоли медленный. Среди пациентов

преобладают лица среднего и пожилого возраста (к моменту постановки диагноза). Первые признаки заболевания появляются, как правило, в возрасте 25–35 лет.

Рецидивы после удаления опухоли возникают спустя 3–4 года и позже. Частота рецидивов варьирует от 10 до 60 %. Опухоль крайне редко метастазирует (1 %–5 %).

21.13. Общепринятой системы стадирования опухоли в настоящее время нет.

21.13.1. Диагностические мероприятия (см. рак кожи).

С целью уточнения морфологического диагноза рекомендуется иммуногистохимическое исследование (CD34, фактор XIIIa).

21.13.2. Общие принципы лечения.

иссечение опухоли с подкожной клетчаткой и фасцией с отступлением от клинически определяемых краев новообразования по 2–4 см (с обязательным морфологическим исследованием всех краев отсечения);

при выявлении опухоли в краях отсечения выполняется реиссечение (если возможно радикальное хирургическое удаление);

при невозможности адекватного иссечения опухоли проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр);

при образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из вариантов пластики;

химиотерапия применяется при первично нерезектабельных и метастатических опухолях.

При рецидивах и метастазах дерматофибросаркомы лечение хирургическое и комбинированное (если ранее не применялась лучевая терапия). В случае невозможности хирургического лечения или ожидаемом крайне плохом функциональном или косметическом исходе операции наряду с лучевой терапией может назначаться иматиниб.

21.13.3. Лекарственная терапия.

21.13.3.1. Иматиниб 800 мг/сут. внутрь (до развития химиорезистентности).

21.13.3.2. Монохимиотерапия или полихимиотерапия (во второй линии лечения) лекарственными средствами, используемыми для лечения сарком мягких тканей.

21.13. Наблюдение, сроки и объем обследования.

21.13.1. Контрольные осмотры проводятся каждые 6–12 месяцев.

21.13.2. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

методы медицинской визуализации (КТ или МРТ) после лечения местно-распространенных и метастатических опухолей – один раз в год;

Пациенты должны быть обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

ГЛАВА 22 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

22.1. Основные статистические показатели C50.

Таблица 22.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	3 889	4 428
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	76,7	87,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	25,2	31,9

Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	50,8	41,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18,4	19,7
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,6	6,6
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	6,4	4,8
Умерло от злокачественных новообразований	1 200	1 184
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	23,7	23,3
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	30,9	26,7
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	36 467	41 863
Из них состоящих на учете 5 и более лет	59,4	59,9

22.2. Гистологическая классификация.

22.2.1. Эпителиальные опухоли.

Инвазивная карцинома не специфицированная 8500/3

Плеоморфная карцинома 8022/3

Инвазивная лобулярная карцинома 8520/3

Тубулярная карцинома 8211/3

Крибриформная карцинома 8201/3

Муцинозная карцинома 8480/3

Медуллярная карцинома 8510/3

Инвазивная микропапиллярная карцинома 8507/3

Метапластическая карцинома не специфицированная 8575/3

Плоскоклеточная карцинома 8070/3

Веретеночклеточная карцинома 8032/3

Смешанная метапластическая карцинома 8575/3

Миоэпителиальная карцинома 8982/3

Инвазивная папиллярная карцинома 8503/3

Ацинозноклеточная карцинома 8550/3

Слизисто-эпидермоидная карцинома 8430/3

Полиморфная карцинома 8525/3

22.2.2. Неинвазивные опухоли.

Протоковая карцинома in situ 8500/2

Классическая дольковая карцинома in situ 8520/2

Плеоморфная дольковая карцинома in situ 8519/2'

22.2.3. Мезенхимальные опухоли.

Липосаркома 8850/3

Ангиосаркома 9120/3

Рабдомиосаркома 8900/3

Остеосаркома 9180/3

Лейомиосаркома 8890/3

22.2.4. Фиброэпителиальные опухоли.

Филлоидная опухоль с малигнизацией 9020/3

22.2.5. Опухоли соска.

Болезнь Педжета соска 8540/3

22.2.6. Опухоли молочной железы у мужчин.

Инвазивная карцинома 8500/3

Карцинома in situ 8500/2

22.2.7. Клинические формы.

Воспалительная карцинома 8530/3

22.3. Классификация TNM (8-е издание, 2017 год).

Правила классификации:

Классификацию применяют к карциномам, в том числе к женской и мужской молочной железе. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Необходимо указать анатомическую локализацию опухоли.

В случаях множественных симультанных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации нужно использовать опухоль с наибольшей категорией Т. Симультанный двусторонний рак молочной железы необходимо классифицировать независимо от разделения по гистологическому типу.

22.3.1. Анатомические отделы.

Сосок (C50.0)

Центральная зона (C50.1)

Верхне-внутренний квадрант (C50.2)

Нижне-внутренний квадрант (C50.3)

Верхне-наружный квадрант (C50.4)

Нижне-наружный квадрант (C50.5)

Подмышечная область (C50.6)

22.3.2. Регионарные лимфатические узлы.

1. Подмышечные (на стороне поражения): межгрудные лимфатические узлы (Роттера (Rotter)) и узлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

а. Уровень I (нижне-подмышечный): лимфатические узлы снаружи латерального края малой Грудной мышцы.

б. Уровень II (средне-подмышечный): лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой Грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы.

с. Уровень III (верхушечно-подмышечный): верхушечные лимфатические узлы и узлы, расположенные внутри от медиального края малой Грудной мышцы, за исключением подключичных.

Примечание: интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I.

2. Подключичные (на стороне поражения)

3. Внутренние маммарные (на стороне поражения): лимфатические узлы в межреберных промежутках вдоль края Грудины во внутригрудной фасции

4. Надключичные (на стороне поражения)

Примечание: метастазы в любые другие лимфатические узлы, включая шейные и внутренние маммарные с противоположной стороны, классифицируют как отдаленные метастазы (M1).

При лечении рака молочной необходимо определить точное место расположения опухоли. Регионарными для этой анатомической области являются следующие Группы лимфатических узлов, которые разделяют на **3 уровня** (относительно малой Грудной мышцы):

Уровень I

1. Передние Грудные лимфатические узлы находятся сразу под краем большой Грудной мышцы на уровне III–IV ребер. Ближайший к молочной железе чаще всего является первым лимфатическим узлом, куда метастазирует опухоль (сторожевой узел – Sentinel lymph node (SLN)).

2. Нижние Грудные лимфатические узлы располагаются ниже, латеральнее боковых Грудных сосудов; принимают лимфу от нижних отделов железы.

3. Задние Грудные (подлопаточные) лимфатические узлы находятся по ходу подлопаточных сосудов, принимают лимфу от верхней части спины, лопатки; поражаются редко.

4. Верхние Грудные лимфатические узлы находятся в верхне-наружном отделе подмышечной впадины, принимают лимфу от верхней конечности; как правило, метастатическими раковыми клетками не поражаются.

5. Центральные лимфатические узлы находятся в верхневнутреннем углу подмышечной впадины, служат коллектором для всех лимфатических сосудов верхней конечности, Грудной стенки, молочной железы.

Уровень II

1. Межпекторальные лимфатические узлы – лимфатические узлы Роттера – находятся между большой и малой Грудными мышцами; поражаются редко.

2. Субпекторальные лимфатические узлы находятся непосредственно под малой Грудной мышцей. Принимают лимфу от тканей Грудной стенки, молочной железы.

Уровень III

1. Подключичные лимфатические узлы находятся между краем малой Грудной мышцы и ключицей, принимают лимфу от всех Групп узлов.

Все перечисленные Группы узлов связаны между собой лимфатическими сосудами, образуя сплетение: *plexus lymphaticus axillaris et subclavius*.

От основания железы лимфатические сосуды идут к лимфатическим узлам ретромаммарного пространства, далее пронизывают большую Грудную мышцу и вливаются в межпекторальные узлы (узлы Роттера), от которых лимфа оттекает в центральные подмышечные лимфатические узлы.

Часть лимфатических сосудов прободает не только большую, но и малую Грудную мышцу и через межреберье проникает к парастернальным лимфатическим узлам. К непостоянным лимфатическим узлам молочной железы относятся узлы, лежащие между малой и большой Грудными мышцами. В них поступает лимфа от верхних квадрантов железы. Выносящие сосуды несут лимфу в подмышечные и подключичные узлы.

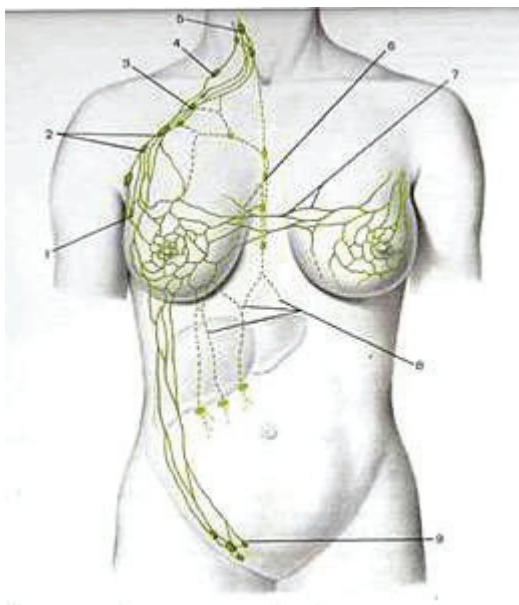


Рисунок 22.1 – Пути оттока лимфы от молочной железы:

1 – парамаммарные лимфатические узлы; 2 – центральные подмышечные лимфатические узлы; 3 – подключичные лимфатические узлы; 4 – надключичные лимфатические узлы; 5 – глубокие шейные лимфатические узлы; 6 – парастернальные лимфатические узлы; 7 – перекрестные лимфатические пути, соединяющие лимфатические системы обеих молочных желез; 8 – лимфатические сосуды, идущие в брюшную полость; 9 – поверхностные паховые лимфатические узлы

Парастернальные лимфатические узлы поражаются чаще при медиально расположенных опухолях.

Надключичные лимфатические узлы являются последними регионарными лимфоузлами, которые поражаются при раке молочной железы.

Лимфатическое метастазирование при раке молочной железы может идти в 7–8 направлениях (см. рисунок 22.1):

1. пекторальный путь – к парамаммарным узлам и далее к лимфатическим узлам подмышечной впадины (см. рисунок 22.1 (1)). Встречается наиболее часто (60–70 % случаев);

2. транспекторальный путь – к центральным (верхним) подмышечным лимфатическим узлам (см рисунок 22.1 (2)). Встречается редко;
3. подключичный путь – к подключичным лимфатическим узлам (см. рисунок 22.1 (3)). Встречается в 2–30 % случаев;
4. парастернальный путь – к парастернальным лимфатическим узлам (см. рисунок 22.1 (6)). Встречается в 10 % случаев;
5. позадигрудный путь – к медиастинальным лимфатическим узлам минуя парастернальные (см. рисунок 22.1 (7,8)). Встречается в 2 % случаев.
6. перекрестный путь – в подмышечные лимфатические узлы противоположной стороны и в молочную железу (см. рисунок 22.1 (7)). Встречается в 5 % случаев;
7. по лимфатическим путям Герота – к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости (см. рисунок 22.1 (8)). Встречается редко;
8. внутрикожный – по брюшной стенке к паховым узлам (см. рисунок 22.1 (9)). Встречается редко.

22.3.3. Т – первичная опухоль.

ТХ – первичная опухоль недоступна оценке.

Т0 – нет признаков первичной опухоли.

Тis – рак in situ:

Тis (DCIS) – протоковая карцинома in situ

Тis (LCIS) – дольковая карцинома in situ

Тis (Paget) – болезнь Педжета соска, не связанная с инвазивной карциномой, и/или карциномой in situ (DCIS и/или LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы. Карциному паренхимы молочной железы, сочетающейся с болезнью Педжета, классифицируют на основании размеров и характеристик опухоли паренхимы, при этом должно быть отмечено наличие болезни Педжета

Т1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении

Т1mi – микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении)*

Примечание: *микроинвазия представляет собой распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в прилежащие ткани при отсутствии очагов более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных очагов микроинвазии для ее классификации используют размер наибольшего очага (т.е. не сумму размеров всех очагов!). Наличие множественных очагов микроинвазии должно быть отмечено так же, как при множественных крупных инвазивных карциномах.

Т1a – более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении

Т1b – более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении

Т1c – более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении

Т2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

Т3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении

Т4 – опухоль любого размера с непосредственным распространением на Грудную стенку и/ или кожу (изъязвление или узелки на коже)

Примечание: инвазию в дерму не расценивают как Т4. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не Грудные мышцы.

Т4a – распространение на Грудную стенку за исключением инвазии в Грудную мышцу

Т4b – изъязвление, сателлитные узелки на коже или отек кожи (включая вид «лимонной корочки») пораженной железы

Т4c – признаки Т4a и Т4b вместе

Т4d – воспалительная форма карциномы*

Примечание:

* Воспалительная форма карциномы молочной железы характеризуется диффузным уплотнением кожи с эризиолоидными краями, обычно без подлежащих масс. Если результат биопсии кожи отрицательный и нет локального, поддающегося измерению очага первичной карциномы, категорию Т классифицируют как патологическую стадию рТХ воспалительной формы карциномы (Т4d). Формирование углублений на коже, втяжение соска или другие изменения кожи, кроме описанных в Т4b и Т4d, могут развиваться при Т1, Т2 или Т3 без учета в классификации.

22.3.4. N – регионарные лимфатические узлы.

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, предварительно удалены)

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле (узлах) I, II уровня на стороне поражения

N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня на стороне поражения, спаянные между собой; клинически определяемый* внутренний маммарный лимфатический узел (узлы) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N2a – фиксированные друг с другом или с другими структурами метастазы в подмышечных лимфатических узлах

N2b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических или метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле) с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлах

N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле)

N3b – метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах

N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле)

Примечание: *Клинически определяемый – выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии) и имеющий признаки злокачественности или предполагающий макromетастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием аспирационного биоптата без инцизионной биопсии обозначают символом (f), например cN3a(f).

Инцизионную биопсию лимфатического узла или биопсию «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии указания pT классифицируют как клиническую N, например cN1. Патологоанатомическую классификацию pN используют для оценки данных инцизионной биопсии или биопсии «сторожевого» лимфатического узла только в сочетании с патологоанатомическим указанием категории T.

22.3.5. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

22.4. Патогистологическая классификация pTNM.

22.4.1. pT – Первичная опухоль.

Патологоанатомическая классификация оценивает первичную карциному при отсутствии макроскопических признаков в краях резекции. Наблюдение может быть классифицировано как pT, если имеются только микроскопические признаки опухоли в крае. Категория pT соответствует категории T.

Примечание: при классификации pT, кроме опухоли, измеряют и инвазивный компонент. Если имеется широкий компонент *in situ* (например, 4 см) и небольшой инвазивный компонент (например, 0,5 см), то опухоль классифицируют как pT1a.

22.4.2. pN – регионарные лимфатические узлы.

Для патологоанатомической классификации необходимо удаление и исследование как минимум нижних подмышечных лимфатических узлов (I уровень). При этом должно быть удалено не менее 6 лимфатических узлов.

Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0.

pN_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах*

pN1 – микрометастазы; или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения; и/или в клинически не определяемых* внутренних маммарных узлах при наличии метастаза, выявленного во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

pN1mi – микрометастазы (более 0,2 мм, но не более 2 мм и/или более 200 клеток)

pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении

pN1b – клинически не определяемые* внутренние маммарные лимфатические узлы с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и в клинически не определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла.

pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или метастаз в клинически определяемом* внутреннем маммарном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из метастазов более 2 мм

pN2b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле), при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле

pN3 – метастазы:

pN3a – метастазы в 10 или более подмышечных лимфатических узлах (один из которых более 2 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах

pN3b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах (узле); или метастазы более, чем в 3 клинически не определяемых* подмышечных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными при биопсии «сторожевого» лимфатического узла.

pN3c метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

Примечание:

* Изолированные клетки опухоли (ИКО). Скопление (кластер) ИКО представляет собой наличие единичных опухолевых клеток или их мелких скоплений размером не более 0,2мм в наибольшем измерении, которое определяется при рутинном исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, или при иммуногистохимическом исследовании. Дополнительным критерием для отнесения к скоплению ИКО является выявление менее 200 клеток в одном гистологическом срезе. Узлы, содержащие только ИКО, исключают из общего числа позитивных узлов при классификации категории N, но они должны быть включены в общее количество исследованных узлов.

22.4.3. ypN после лечения (y – классификация после первичного комплексного лечения, sn – сторожевой лимфатический узел).

ypN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N). Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагается, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции

рубрикации X (ypNX) нужно использовать, если не была выполнена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов

категории N аналогичны тем, которые используют для pN.

Примечание: *Клинически определяемый – выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии) и имеющий признаки злокачественности или предполагающий патологический макрометастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием. Клинически не определяемый – не выявляемый при клиническом обследовании или с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии).

22.4.4. M – отдаленные метастазы.

pM1 – отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании

22.4.5. G – гистопатологическая классификация.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

22.5. Группировка по стадиям.

Таблица 22.2

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1*	N0	M0
Стадия IB	T0, T1*	N1mi	M0
Стадия IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0, T1*,T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

*T1 включает T1mi.

22.6. Прогностические факторы.

Таблица 22.3

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Существенные	Эстрогенорецеп-торы HER2/neu рецепторы Гистологическая степень злокачественности Число и процент вовлеченных лимфатических узлов Размер опухоли Наличие лимфатической или сосудистой инвазии (LVI+) Статус краев резекции	Возраст Менопаузальный статус	Предшествующее облучение, включающее Грудную клетку и средостение (например, лимфома Ходжкина)
Дополнительные	Рецепторы прогестерона Характеристика опухоли	Мутации BRCA1/2 Ожирение	Применение постменопаузального гормонозамещения
Новые и перспективные	Ki 67	Уровень активности или физической нагрузки. Полиморфизмы одиночных нуклеотидов, связанные с метаболизмом лекарственных препаратов или их действием.	

22.7. Диагностические мероприятия.

Диагностика рака молочной железы (РМЖ) включает оценку состояния первичного очага и выполнение адекватного стадирования опухолевого процесса.

Оценка первичного очага предусматривает клиническое обследование в комплексе с методами визуализации и патоморфологическим исследованием.

Клиническое обследование включает сбор анамнеза, осмотр и пальпацию молочных желез и регионарных зон.

Методы визуализации включают двустороннюю маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон.

Маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) дополняют друг друга, т.к. при маммографии могут быть видны опухоли, которые не определяются при УЗИ, и наоборот. При непальпируемых опухолях выполняется тонкоигольная биопсия или трепан-биопсия под контролем УЗИ либо маммографа.

При непальпируемой опухоли в молочной железе, отсутствии ультразвуковых и маммографических данных в пользу опухоли и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах, при расхождении маммографических и сонографических данных, для уточняющей диагностики, при оккультной форме опухоли выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез. При воспалительной форме рака молочной железы и отсутствии опухоли в железе по данным УЗИ, маммографии, МРТ выполняется биопсия измененной кожи и подлежащих тканей.

С целью адекватного стадирования опухолевого процесса выполняются:

УЗИ органов брюшной полости и таза;

остеосцинтиграфия

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки

консультация гинеколога

консультация невролога

трепан-биопсия опухоли с морфологическим исследованием

пункционная биопсия регионарных лимфатических узлов (при подозрении на их поражение) с цитологическим исследованием.

КТ органов Грудной клетки, брюшной полости и малого таза, консультация невролога, КТ или МРТ головного мозга с контрастированием назначаются:

пациентам с III стадией опухолевого процесса,

пациентам с триплет-негативными опухолями,

пациентам моложе 35 лет

пациентам с первично и вторично диссеминированным опухолевым процессом.

По решению мультидисциплинарного консилиума назначается позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией (ФДГ ПЭТ-КТ).

У пациентов с отягощенным семейным анамнезом, а также у пациентов моложе 40 лет определяются мутации в генах BRCA1-2.

Морфологическая диагностика выполняется до начала специального лечения и включает выполнение трепан-биопсии (в отдельных случаях пункционной (тонкоигольной) биопсии) первичного очага и регионарных лимфатических узлов (при подозрении на их поражение). Трепан-биопсия опухоли с обязательным определением рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста HER2/neu, Ki-67 показана при планировании неоадьювантной терапии. При уровне экспрессии протеина HER2/neu 2+ необходимым является FISH или CISH – исследование.

22.7.1. Оценка гормонорецепторного статуса опухоли.

В балльной шкале Аллреда (от 0 до 8) учитываются количественные соотношения и интенсивность окрашивания.

Число баллов 0 или 2 (обычно эквивалент 1 % клеток) считается отрицательным.

Число баллов 3–5 считается (и должно указываться в заключении) слабо положительным.

Число баллов 6–8 считается интенсивно положительным.

Балльная шкала Аллреда

Соотношение окрашивания	Средняя интенсивность окрашивания
0=no nuclei staining – нет окрашенных ядер	0=None – нет
1=<1 % nuclei staining – ядерных прокрашиваний	1=Weak – слабая
2=1–10 % nuclei staining – ядерных прокрашиваний	2=Moderate – средняя
3=11–33 % nuclei staining – ядерных прокрашиваний	3=Strong – сильная
4=34–66 % nuclei staining – ядерных прокрашиваний	
5=67–100 % nuclei staining – ядерных прокрашиваний	

22.7.2. HER2/neu

Балльная система, используемая при всех иммуногистохимических анализах, должна соответствовать Британским рекомендациям по HER2/neu-тестированию, а именно:

0 – окрашивание отсутствует или окрашено <10 % мембран опухолевых клеток

1 – слабое окрашивание мембран выявляется в >10 % опухолевых клеток, но клетки окрашены только в части мембран

2 – слабое до умеренного окрашивание всей мембраны в >10 % опухолевых клеток

3 – интенсивное окрашивание всей мембраны в >10 % опухолевых клеток

Число баллов 0 и 1 считается отрицательным

Число баллов 3 – положительное

Случаи с числом баллов 2 считаются пограничными, и выполняется анализ ISH для определения числа копий гена (это может быть FISH – флуоресцентная in situ гибридизация или CISH – хромогенная in situ гибридизация).

Определение амплификации гена HER2/neu.

ISH используется для определения числа копий гена HER2/neu. В настоящее время число копий гена HER2/neu оценивается по отношению к числу копий хромосомы 17. В описание должны включаться как среднее число копий, так и отношение числа копий HER2/neu к числу копий хромосомы 17. Таким образом, отношение сигналов HER2/neu к сигналам хромосомы 17 описывается следующим образом:

отношение <1,8 – амплификации нет, HER2/neu отрицательный;

отношение 1,8–2,2 является пограничным, отношение сообщается или тест повторяется;

если счет баллов остается 1,8–2,0, случай рассматривается как пограничный, амплификации нет, HER2/neu отрицательный;

счет баллов 2,0–2,2 считается пограничным, но амплификация есть, и опухоль в целом HER2/neu – положительная;

счет баллов >2,2 свидетельствует об амплификации HER2/neu, и опухоль считается HER2/neu – положительной.

При необходимости с диагностической целью выполняется секторальная резекция молочной железы с опухолью и/или биопсия пораженного лимфатического узла.

После выполнения радикального хирургического вмешательства в гистологическом заключении должны быть отражены молекулярно-генетические характеристики опухоли с обязательным указанием рецепторного статуса (ER, PR), эпидермального статуса, Ki-67, степени посттерапевтических изменений в первичной опухоли и лимфатических узлах (при проведении НПХТ). В морфологическом заключении должны указываться количество, максимальный диаметр опухолевых узлов в молочной железе, тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, состояние краев отсечения (расстояние от края отсечения до края инвазии опухоли), количество удаленных и пораженных лимфатических узлов, характер их поражения – опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы, прорастание капсулы лимфоузла.

При биопсии сигнальных лимфатических узлов указывается: число лимфоузлов, присутствие/отсутствие метастазов, диаметр метастазов в миллиметрах.

Клинико-лабораторные исследования включают:
ЭКГ;
группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген).

22.8. Общие принципы лечения.

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание с различными вариантами клинического течения опухолевого процесса. В связи с этим возникает необходимость выбора тактики лечения с учетом не только стадии заболевания, но и основных прогностических факторов.

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии.

Важной составляющей комплексного лечения является операция.

Выбор того или иного вида радикальной операции определяется не только степенью распространения опухолевого процесса, но и клинической формой, локализацией опухоли, возрастом пациента и некоторыми другими факторами, характеризующими его общее состояние.

В последнее время все большее значение придается вопросам улучшения качества жизни, которое достигается выполнением органосохраняющих операций на молочной железе, а также реконструктивно-восстановительных операций с использованием местных тканей, имплантатов.

Выполнение органосохраняющей операции (лампэктомии с лимфаденэктомией) предполагает иссечение ткани железы с опухолью на всю глубину до фасции большой Грудной мышцы, отступив от краев опухоли не менее 2–10,0 мм. При выполнении органосохраняющих операций обязательным является гистологическое исследование краев резекции. В случае позитивного края выполняется повторная операция до негативных краев или мастэктомия.

При близком расположении опухоли к сосково-ареолярному комплексу обязательным является удаление подареолярной клетчатки. При медиальной локализации опухоли возможно ее удаление и выполнение лимфаденэктомии из отдельных доступов.

При выполнении органосохраняющей операции обязательным является интраоперационная маркировка ложа опухоли танталовыми скрепками (в количестве не менее 4), которые устанавливаются на Грудную мышцу в проекции удаленной опухоли для планирования и проведения послеоперационной лучевой терапии.

22.8.1. Абсолютные и относительные противопоказания к выполнению органосохраняющего лечения.

Абсолютные противопоказания:

предшествующее облучение Грудной стенки и молочной железы,
наличие диффузных злокачественных микрокальцинатов,
опухоль молочной железы, которую невозможно удалить с достижением негативного края резекции и получения удовлетворительного косметического результата.

Относительные противопоказания:

наличие активного заболевания соединительной ткани с вовлечением кожи (в частности, склеродермия и системная красная волчанка);
наличие опухоли, размером более 5,0 см;
позитивный край иссечения опухоли;
развитие рака молочной железы у женщин моложе 35 лет;

наличие в анамнезе известной или подозреваемой генетической предрасположенности, что создает высокий риск развития ипсилатерального рецидива или контралатерального рака молочной железы.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях РМЖ по желанию пациента.

Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств, а также со всем комплексом планируемых лечебных мероприятий.

Реконструкция молочной железы. Восстанавливать молочную железу можно как одномоментно, так и отсрочено (после завершения комплексного лечения). Для восстановления молочной железы можно использовать имплантаты, кожно-мышечные лоскуты, либо сочетание имплантатов и собственных тканей пациента.

Предполагаемая частота локального рецидива при подкожной (кожесохраняющей) мастэктомии такая же, как и при обычной мастэктомии.

Режимы и показания к проведению послеоперационной лучевой терапии после кожесохраняющей мастэктомии такие же, как и после обычной мастэктомии.

Сосково-ареолярный комплекс при выполнении кожесохраняющей мастэктомии удаляется при локализации опухоли в центральной зоне или в зоне, прилежащей к ареоле.

Выбор метода реконструкции молочной железы основывается на совокупности ряда факторов: оценке комплексного противоопухолевого лечения, конституциональных особенностей пациента, сопутствующих заболеваний, пожеланий пациента. Пациенты должны быть информированы об увеличении риска послеоперационных осложнений, частичных и полных некрозах лоскутов у курильщиц.

22.8.2. Адьювантная химиотерапия.

При отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний нет возрастного ценза для проведения адьювантной химиотерапии.

Адьювантная химиотерапия проводится в дополнение к хирургическому лечению и позволяет снизить риск возврата болезни и смерти.

При планировании адьювантной химиотерапии необходимо учитывать факторы риска возврата болезни, возможные побочные эффекты, сопутствующую патологию, а также предпочтения самого пациента. Лечение необходимо начинать в сроки от 2 до 6 недель после операции.

Вид адьювантной лекарственной терапии определяется молекулярно-биологическим подтипом опухоли молочной железы (таблицы 22.5, 22.6).

Таблица 22.5

Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы (St. Gallen, 2015)

Молекулярно-биологический подтип	Характеристики подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: ER положительные HER2/neu отрицательный Ki67 низкий ($\leq 20\%$) PR высокие ($> 20\%$)
Люминальный В HER2 отрицательный	ER положительные HER2/neu отрицательный и наличие одного из следующих факторов: Ki67 высокий ($> 20\%$) PR низкие ($< 20\%$)
Люминальный В HER2 положительный	ER положительные HER2/neu положительный Ki67 любой PR любые
HER2 положительный (не люминальный)	HER2/neu положительный ER и PR отрицательные
Тройной негативный	отрицательные ER, PR, HER2 /neu

Системная терапия в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Системная терапия	Примечания
Люминальный А	В большинстве случаев только гормонотерапия	Химиотерапия (в большинстве случаев АС – 4 курса, CMF-6 курсов) назначается дополнительно к гормонотерапии при наличии одного из факторов: – большая распространенность опухолевого процесса: T \geq 3, количество пораженных лимфатических узлов \geq 4; – III степень злокачественности; – молодой возраст пациента (<35 лет); выраженная лимфоваскулярная инвазия
Люминальный В HER2/neu отрицательный	В большинстве случаев гормонотерапия + химиотерапия	Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны
Люминальный В HER2/neu положительный	Химиотерапия + гормонотерапия + анти-HER2/neu	Нет данных о целесообразности отказа от химиотерапии при этом подтипе опухоли Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны
HER2/neu положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2/neu Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Анти-HER2/neu терапия показана при \geq T1b или N+
Тройной негативный	Химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов	Препараты платины могут быть включены в схему химиотерапии у пациентов с мутациями гена BRCA

22.8.3. Неоадьювантная лекарственная терапия первично резектабельного рака молочной железы.

При отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний нет возрастного ценза для проведения неоадьювантной химиотерапии.

Проведение неоадьювантной терапии при первично операбельном раке молочной железы позволяет:

создать условия для выполнения органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций на молочной железе;

улучшить прогноз в случае достижения полной патоморфологической регрессии;

оценить эффект лекарственной терапии и своевременно изменить тактику лечения.

Начинать неоадьювантную терапию можно только при наличии полной информации о гистологической и молекулярно-генетической структуре опухоли. Перед началом неоадьювантной терапии при наличии данных о поражении регионарных лимфатических узлов показана верификация процесса путем пункционной биопсии узлов без или под сонографическим контролем. За исходную точку оценки эффективности принимается объем опухоли молочной железы до начала специального лечения. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии проводится после каждых 2-х курсов. Неоадьювантную терапию по выбранной схеме проводят до стабилизации процесса или до достижения полной регрессии опухоли. При получении «быстрого» клинического ответа (после 2–4 курсов) объем химиотерапии не следует сокращать. Общее количество курсов – 6–8.

При отсутствии эффекта после проведения 2-х курсов неоадьювантной химиотерапии возможно или выполнение операции, или переход на другую схему, если пациент настаивает на органосохраняющей или реконструктивно-восстановительной операции.

Пациентам с люминальным А подтипом рака молочной железы в ряде случаев в качестве неoadъювантного лечения может быть назначена гормонотерапия, которая проводится в течение 4–8 месяцев с периодическим контролем ее эффективности.

22.8.4. Режимы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии.

Таблица 22.7

Режимы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии

FAС	5-фторурацил 500 мг/м ² в/в+ доксорубицин 50 мг/м ² в/в + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели 6 циклов (возможна замена доксорубицина на эпирубицин в равно эффективной дозе)
CAF	циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь 1–14 дни + доксорубицин 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день, 5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день 1 раз в 4 недели 6 циклов
АС	доксорубицин 60 мг/м ² в/в + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели 4–6 циклов
АС×4→D×4	Режим АС 1 раз в 3 недели 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла (при использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м ² обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов)
АС×4→P×12	Режим АС 1 раз в 3 недели 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений
CMF	циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-14 дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни 1 раз в 4 недели 6 циклов
ТС	доцетаксел 75 мг/м ² в/в + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели 4–6 циклов
АТ	доксорубицин 50 мг/м ² в/в в течение 20–30 мин в 1-й день; паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день на фоне пре- постмедикации; Интервал 3 недели, 6 циклов
ТАС	доцетаксел 75 мг/м ² в/в, доксорубицин 50 мг/м ² в/в, циклофосфамид 500 мг/м ² в/в, каждые 3 недели, 6 циклов (обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов: пэгфилграстим – 6 мг п/к во 2-ой день или филграстим – 5мкг/кг п/к ежедневно со 2-го дня как минимум в течение 5 дней)
Винорелбин+ циклофосфамид+ флуороурацил	винорелбин – 30 мг/м ² в/в 1-й и 5-й дни + циклофосфамид – 500мг/м ² в/в 1-й день + флуороурацил – 600 г/м ² /сутки в виде непрерывной инфузии с 1-го по 5-й дни, интервал 3 недели

22.8.5. Адъювантная гормонотерапия.

Адъювантная гормонотерапия показана всем пациентам с гормонозависимыми опухолями. Гормонозависимыми считаются опухоли с экспрессией ER в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. При значениях ER от 1 % до 9 % назначение только гормонотерапии является недостаточным. Адъювантная гормонотерапия проводится после окончания адъювантной химиотерапии. Если адъювантная химиотерапия не показана, то адъювантная гормонотерапия проводится после хирургического лечения и может сочетаться с лучевой терапией и с введением трастузумаба. Длительность гормонотерапии составляет 5 лет и более. Выбор режима гормонотерапии зависит от функции яичников и сопутствующей патологии.

Тамоксифен может использоваться как у пациентов в пременопаузе (с сохраненной функцией яичников), так и в менопаузе. Ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохраненной функции яичников и могут назначаться только пациентам, достигшим стойкой менопаузы (в том числе с помощью овариальной супрессии). Критериями менопаузы являются:

билатеральная овариэктомия;

возраст ≥ 60 лет;

возраст <60лет: при отсутствии химиотерапии, терапии тамоксифеном и овариальной супрессии аменорея в течение ≥ 1 –2месяцев в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола;

при терапии тамоксифеном постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы:

билатеральная овариэктомия – необратимое выключение функции яичников;
 применение аналогов гонадотропин-релизинг-гормона (ГРГ) (прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 недель после первого введения ГрГ) – обратимое выключение функции яичников. Оптимальная продолжительность не определена. Обычно назначается на срок 2–5 лет, необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

22.8.6. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии в зависимости от функции яичников.

Таблица 22.8

Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии в зависимости от функции яичников

Пременопауза	
Тамоксифен – 5 лет	–
Тамоксифен – 10 лет	при наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы – 5 лет	Для пациенток, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза
Менопауза	
Тамоксифен – 5 лет	–
Ингибиторы ароматазы – 5 лет	При противопоказаниях к приему тамоксифена, при наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен – 10 лет	При наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы – 5 лет	При наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза
Ингибиторы ароматазы – 2–3 года, далее тамоксифен – 2–3 года	При использовании режимов перехода с одного вида гормонотерапии на другой на первом этапе следует использовать ингибиторы ароматазы

Факторы неблагоприятного прогноза:

возраст ≤ 35 лет, Т3-4, поражение ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов, III степень злокачественности, положительный Her2/neu, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

Прием тамоксифена сопряжен с повышенным риском развития тромбозмболических осложнений и гиперплазии эндометрия, вплоть до развития рака эндометрия. В связи с этим, пациентам показано выполнение эндовагинального УЗИ до начала приема тамоксифена и периодически (1 раз в 3 месяца) в ходе проведения эндокринотерапии.

Прием ингибиторов ароматазы сопряжен с риском развития остеопороза. В связи с этим необходимо назначать терапию сопровождения – кальций и витамин Д. Международная организация по борьбе с остеопорозом рекомендует постменопаузальным женщинам, получающим терапию ингибиторами ароматазы как минимум 800, а максимум 2000 МЕ витамина Д в день, ежедневный прием 1300 мг кальция. Рекомендуется также периодический контроль плотности костной ткани – денситометрия.

Пациентам с гормонозависимым раком молочной железы в менопаузе может быть назначена золедроновая кислота (4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев в течение 3–5 лет) для профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни.

22.8.7. Лучевая терапия.

Предлучевая подготовка проводится с использованием фиксирующих устройств либо других приспособлений на компьютерных томографах и рентгенометрических симуляторах.

Назначение лучевой терапии должно быть основано на стадии заболевания, установленной до проведения неoadъювантной терапии.

Лучевая терапия при раке молочной железы проводится с использованием конформного 3D, IMRT или 4D планирования (при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования).

Размеры первичной опухоли более 5,0 см, вне зависимости от поражения лимфатических узлов, а также обнаружение метастазов в более, чем трех лимфатических узлах, являются безоговорочными показаниями к послеоперационной лучевой терапии.

Лучевая терапия у пациентов после химиотерапии должна быть начата в течение 3–4 недель после окончания лекарственной терапии, но не позднее 6 месяцев после операции.

Пациенты, которым не показана адъювантная химиотерапия, должны начать лучевую терапию в течение первых 8 недель после операции.

Длительные перерывы в лечении должны быть исключены; максимальная задержка между лечебными циклами – не более 1 недели.

22.8.8. Таргетная терапия.

Пациентам с гиперэкспрессией HER2/neu или амплификацией HER2/neu, в том числе при \geq pT1b или pN+, показано назначение трастузумаба. Трастузумаб вводится внутривенно 1 раз в 3 нед. в дозе 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно в дозе 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг). Стандартная продолжительность лечения трастузумабом составляет 1 год (17 введений). Трастузумаб может вводиться подкожно 600 мг с интервалом 1 раз в 3 недели независимо от веса пациентки.

Введение трастузумаба рекомендуется начинать одновременно с химиотерапией (одновременно с таксанами, но после антрациклинов). Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ < 50 %). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда (ФВЛЖ) с периодичностью 1 раз в 3 мес.

Таблица 22.9

Режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом

АС – P + T	доксорубицин, 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса. Через 3 недели паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 курсов или 175 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в или 600 мг подкожно каждые 3 недели в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением паклитаксела
АС – D + T	доксорубицин 60 мг/м ² в/в + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса через 3 недели доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в или 600 мг подкожно каждые 3 недели в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением доцетаксела
ТСН	(доцетаксел, 75 мг/м ² , + карбоплатин АUC 6) в/в в 1-й день каждые 3 недели, 6 курсов + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в или 600 мг подкожно каждые 3 недели в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с началом химиотерапии

При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов.

22.9. Лечение по стадиям.

22.9.1. Внутрипротоковая карцинома in situ.

Возможны следующие варианты лечения:

1) резекция молочной железы без вмешательства на лимфоаппарате с последующим облучением всей молочной железы.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр.

РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT), при левосторонней локализации опухолевого процесса возможно использование 4D (с учетом фазы дыхания) планирования при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

У пациентов с низким риском локального рецидива (размер опухоли <10 мм, низкая и средняя степень злокачественности, адекватный край иссечения) консилиумом специалистов может обсуждаться вопрос об отказе от лучевой терапии.

2) мастэктомия:

± биопсия сигнального лимфатического узла;

± реконструкция Груды.

После выполнения мастэктомии послеоперационная лучевая терапия не проводится.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли пациентам назначается гормонотерапия в течение 5 лет (в пременопаузе – тамоксифен в постменопаузе – тамоксифен или ингибиторы ароматазы).

22.9.2. Дольковая карцинома in situ.

Лобулярная неоплазия является фактором риска развития инвазивного рака обеих молочных желез.

После установления диагноза, при иссечении опухоли с получением «чистых краев», дальнейшее лечение направлено на снижение риска развития инвазивного рака обеих молочных желез.

Возможны следующие варианты:

профилактическая двусторонняя мастэктомия с/без первичной маммопластики;

гормонотерапия с ежегодным контрольным обследованием.

Послеоперационная лучевая терапия не проводится за исключением плеоморфного варианта, лечение которого такое же как и при внутрипротоковой карциноме in situ.

22.9.3. IA (T1N0M0) IB (T0-1N1mi M0) IIA (T2N0M0).

Возможны следующие варианты лечения:

1) органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней ± химиотерапия / гормонотерапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на всю молочную железу ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

Возможно также облучение всей молочной железы и ложа опухоли РОД 3,2 Гр с добавлением дозы 0,7 Гр (интегрированный буст) на ложе опухоли два раза в день через 6 часов 5 раз в неделю, всего 10 сеансов. СОД на всю молочную железу составляет 32,0 Гр (изоэквивалентная дозе 50 Гр в режиме стандартного облучения), на ложе опухоли – 39 Гр (изоэквивалентная дозе 66 Гр в режиме стандартного облучения).

Проводится конформная лучевая терапия (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT), при левосторонней локализации опухолевого процесса возможно использование 4D (с учетом фазы дыхания) планирования при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Дополнительное лучевое воздействие (буст) локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клиппирования) проводят по показаниям:

пациентам моложе 50 лет,

при наличии признаков сосудистой инвазии,

опухолевых клетках в краях резекции,

низкой степени дифференцировки опухоли (G3),

выраженном внутрипротоковом компоненте.

2) мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней ± первичная маммопластика ± химиотерапия/ гормонотерапия.

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

У пациентов с недостаточным объемом железы для выполнения органосохраняющих или реконструктивно-восстановительных операций с хорошим косметическим результатом, но при их желании выполнить подобные операции лечение может быть

начато с неоадьювантной химиотерапии или гормонотерапии. Далее следует хирургический этап лечения (органосохраняющая операция/мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней + первичная маммопластика) ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) / гормонотерапия ± лучевая терапия.

Альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является биопсия сторожевого лимфатического узла. При выявлении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла на усмотрение хирурга удаляют лимфатические узлы I–II или I–III уровней. При отсутствии поражения сторожевого лимфатического узла подмышечную лимфаденэктомию не выполняют. При невозможности использовать технологию удаления сторожевого лимфатического узла показано удаление лимфатических узлов I–II уровней

Выбор схемы химиотерапии определяется молекулярно-генетической структурой опухоли.

Выбор гормонотерапии определяется менструальным статусом пациента и характером сопутствующей патологии.

22.9.4. ПА (T0N1M0; T1N1M0).

Возможны следующие варианты лечения:

1) органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II / I–III уровней ± химиотерапия / гормонотерапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT), при левосторонней локализации опухолевого процесса возможно использование 4D (с учетом фазы дыхания) планирования при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

При поражении 1–3 лимфатических узлов лучевую терапию на зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) проводят при наличии любого из нижеперечисленных признаков:

- пациентам моложе 40 лет,
- при наличии лимфоваскулярной инвазии,
- при мультицентричном росте опухоли,
- при количестве исследованных лимфатических узлов менее 10,
- при распространении опухоли за капсулу лимфатического узла,
- при низкой степени дифференцировки опухоли (G3),
- при триплет-негативных опухолях,
- при высокой пролиферативной активности опухоли (Ki 67 >20).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

2) мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± первичная маммопластика ± химиотерапия/ гормонотерапия ± лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения)

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичную область на стороне поражения)

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

*При проведении лучевой терапии на Грудную стенку в объем облучения включается Грудная стенка, послеоперационный рубец и зоны дренажей.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

3) неoadьювантная химиотерапия или гормонотерапия + хирургический этап (органосохраняющая операция/мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± первичная маммопластика) ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) / гормонотерапия ± лучевая терапия.

Выбор схемы химиотерапии определяется молекулярно-генетической структурой опухоли.

Выбор гормонотерапии определяется менструальным статусом пациента и характером сопутствующей патологии.

22.9.5. II B (T2N1M0; T3N0M0).

Возможны следующие варианты лечения:

1) органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–III уровней ± химиотерапия / гормонотерапия + лучевая терапия

Органосохраняющая операция выполняется на первом этапе, если соотношение размеров первичного очага и молочной железы позволяют ее выполнить с соблюдением онкологических канонov и достижением хорошего эстетического результата.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральной ее расположении.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT), при левосторонней локализации опухолевого процесса возможно использование 4D (с учетом фазы дыхания) планирования при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

2) мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± первичная маммопластика ± химиотерапия / гормонотерапия ± лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральной ее расположении.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

3) неoadьювантная химиотерапия или гормонотерапия + хирургический этап (органосохраняющая операция/мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± первичная маммопластика) ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) / гормонотерапия ± лучевая терапия.

При отсутствии эффекта от проведения неоадьювантной терапии и желании пациента выполнить органосохраняющую или реконструктивную операцию, назначается вторая линия химиотерапии. При отсутствии эффекта на альтернативную схему выполняется мастэктомия ± реконструкция.

Выбор схемы химиотерапии определяется молекулярно-генетической структурой опухоли.

Выбор гормонотерапии определяется менструальным статусом пациента и характером сопутствующей патологии.

При поражении 1–3 лимфатических узлов лучевую терапию на зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) проводят:

пациентам моложе 40 лет,

при наличии лимфоваскулярной инвазии,

при мультицентричном росте опухоли,

при количестве исследованных лимфатических узлов менее 10,

при распространении опухоли за капсулу лимфатического узла,

при низкой степени дифференцировки опухоли (G3),

при триплет-негативных опухолях,

при высокой пролиферативной активности опухоли.

22.9.6. ША – Т3N1M0.

Возможны следующие варианты лечения:

1) неоадьювантная химиотерапия + органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–III уровней ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) /гормонотерапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр на всю молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения) ± дополнительное облучение ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральной ее расположении.

Проводится конформная лучевая терапия (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT), при левосторонней локализации опухолевого процесса возможно использование 4D (с учетом фазы дыхания) планирования при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

2) неоадьювантная химиотерапия или гормонотерапия + мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± первичная маммопластика ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) /гормонотерапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения)

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральной ее расположении.

Проводится конформная лучевая терапия (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

При отсутствии эффекта на неоадьювантную терапию и желании пациента выполнить органосохраняющую или реконструктивную операцию, назначается вторая линия химиотерапии. При отсутствии эффекта на альтернативную схему выполняется мастэктомия без реконструкции.

3) мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± химиотерапия / гормонотерапия ± лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральном ее расположении.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Выбор схемы химиотерапии определяется молекулярно-генетической структурой опухоли.

Выбор гормонотерапии определяется менструальным статусом пациента и характером сопутствующей патологии.

22.9.7. IIIA (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0).

Возможные варианты лечения:

1) мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± химиотерапия / гормонотерапия / таргетная терапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральном ее расположении и при поражении 4 и более лимфатических узлов.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

2) неоадьювантная химиотерапия или гормонотерапия + мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней ± химиотерапия (суммарное количество курсов 6–8) / гормонотерапия / таргетная терапия + лучевая терапия.

Возможно проведение следующих схем лучевой терапии:

РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр на Грудную стенку и зоны регионарного метастазирования (над-подключичная область на стороне поражения).

Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов, при первичной опухоли более 5 см, медиально-центральном ее расположении и при поражении 4 и более лимфатических узлов.

Проводится конформная лучевая терапии (3D), лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы излучения (IMRT) при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Выбор схемы химиотерапии определяется молекулярно-генетической структурой опухоли.

Выбор гормонотерапии определяется менструальным статусом пациента и характером сопутствующей патологии.

22.9.8. Первично нерезектабельный рак молочной железы IIIС стадия (Т любая N3M0)

Всем пациентам лечение начинают с неoadьювантной химиотерапии. Перед началом лечения в обязательном порядке показано выполнение трепан-биопсии первичной опухоли.

Схема лечения представлена на рисунке



22.9.9. Нерезектабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения или отказ от операции

Дистанционная лучевая терапия проводится в период от 2 до 4 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума радиационного онколога и химиотерапевта).

Лучевая терапия проводится РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр на молочную железу и зоны регионарного метастазирования (над-подключично-подмышечную область на стороне поражения, на парастермальную область).

Через 3–4 недели – решение вопроса о хирургическом лечении. Если возможно хирургическое лечение – предпочтительно выполнение радикальной мастэктомии.

22.9.10. Воспалительная (инфламаторная) форма рака молочной железы (T4d N0-3M0).

Всем пациентам лечение начинают с неoadъювантной химиотерапии.



22.9.11. Первично диссеминированный рак молочной железы (Т любая N любая M1).

Методом выбора первично диссеминированного гормонозависимого рака молочной железы при отсутствии признаков висцерального криза является гормонотерапия.

Признаки висцерального криза:

массивное, быстро нарастающее, симптоматичное метастатическое поражение внутренних органов, мозговых оболочек, костного мозга;

лептоменингеальные метастазы;

метастатическое поражение печени, сопровождающееся явлениями печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ);

лимфангоит легких и/или множественное метастатическое поражение легких, сопровождающееся явлениями дыхательной недостаточности;

метастатическое поражение костного мозга;

литические метастазы в костях как дебют заболевания и/или прогрессирования болезни, сопровождающиеся гиперкальциемией.

При наличии у пациента изъязвленной опухоли, осложненной инфицированием и/или кровотечением, первым этапом выполняется паллиативная мастэктомия или ампутация молочной железы.

Перед началом лечения выполняется трепан-биопсия опухоли или биопсия метастатического лимфатического узла с обязательным ИГХ-исследованием.

Алгоритм лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы основывается на гормональном статусе и состоянии экспрессии HER-2/neu.

Пациентам с гормонозависимым HER-2/neu – позитивным раком молочной железы, без висцерального криза, может быть назначена гормонотерапия с трастузумабом. Гормонотерапия одной линии проводится до прогрессирования болезни или признаков

неприемлемой токсичности. При этом назначаются последовательно все возможные линии гормонотерапии.

У постменопаузальных женщин при гормонопозитивном Her2/neu-негативном метастатическом раке молочной железы при отсутствии висцерального криза значительно увеличивается эффект лечения при назначении в первой линии терапии палбоциклиба (ингибитор CDK 4 / 6) с ингибиторами ароматазы. В качестве второй линии гормонотерапии у постменопаузальных женщин при отсутствии висцерального криза назначается схема палбоциклиб с фулвестрантом. Решение о назначении данной схемы лечения принимается решением мультидисциплинарного консилиума специалистов онкологического учреждения.

В качестве альтернативы постменопаузальным пациентам с гормонопозитивным Her2/neu-негативным раком молочной железы после развития резистентности к летрозолу или анастрозолу при отсутствии висцерального криза может быть назначен эверолимус в комбинации с ингибиторами ароматазы. Решение о назначении данной схемы лечения принимается решением мультидисциплинарного консилиума специалистов онкологического учреждения.

В случае отсутствия эффекта, что свидетельствует о резистентности к гормонотерапии, назначается химиотерапия. Одновременное использование химио- и гормонотерапии не рекомендуется.

Показаниями к назначению химиотерапии являются:

- гормоннезависимый рак молочной железы;
- люминальный рак молочной железы, резистентный к гормонотерапии;
- люминальный рак молочной железы с признаками висцерального криза.



Стандартной химиотерапии первой линии метастатического рака молочной железы нет. Выбор схемы определяется молекулярно-генетической структурой опухоли, ранее проводимым лечением, индивидуальными особенностями пациента.

Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии с последующим переходом на полихимиотерапию.

Химиотерапия по выбранной схеме проводится до момента установления прогрессирующей болезни. Длительная стабилизация расценивается как положительный эффект и не является основанием для прекращения или смены терапии при отсутствии выраженной токсичности.

При HER2/neu – позитивным раке молочной железы анти-HER2/neu-терапия сочетается с гормоно- или химиотерапией.

В качестве первой линии рекомендуется назначение трастузумаба в сочетании с лекарственными средствами Группы таксанов. Перед назначением и в процессе лечения трастузумабом необходимо проводить оценку сократительной способности миокарда (УЗИ сердца – определение фракции выброса левого желудочка).

В отдельных случаях, если пациент ранее не получал лечение трастузумабом, решением мультидисциплинарного консилиума специалистов онкологического учреждения может быть назначена схема лечения, включающая пертузумаб – пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел:

пертузумаб, 840 мг (первое введение), в последующем 420 мг внутривенно в день 1 каждые 3 нед + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение), в последующем 6 мг/кг внутривенно в день 1-й каждые 3 недели (или 600 мг подкожно каждые 3 недели) + доцетаксел, 75 мг/м² внутривенно в день 1-й каждые 3 недели. При хорошей переносимости первого цикла доза доцетаксела может быть повышена до 100 мг/м².

При первом эпизоде прогрессирующей болезни возможно продолжить анти-HER2/neu-терапию со сменой химио- или гормонотерапевтического компонента.

Оценка эффективности гормонотерапии проводится каждые 2–3 месяца, химиотерапии – каждые 2–3 курса.

Показанием к смене лечения является прогрессирующее опухолевое заболевание, которое может проявиться в виде:

- появление новых или усугубление имеющихся симптомов заболевания;
- появление новых или существенное увеличение имеющихся ранее опухолевых очагов;
- ухудшение общего состояния пациента, немотивированная потеря веса;
- выраженные изменения со стороны крови, не связанные с токсичностью химиотерапии.

При гиперкальциемии и литических метастазах в костях длительно назначаются бисфосфонаты (золедроновая кислота). Первые 3 введения выполняются ежемесячно, далее 1 раз в 3 месяца.

Лучевая терапия может быть использована с симптоматической целью.

При HER2/neu – позитивным раке с метастатическим поражением головного мозга показано назначение химиотерапии капецитабином в сочетании с лапатинибом.

Пациентам, ранее получавшим трастузумаб, у которых развился рецидив заболевания в течение или в пределах шести месяцев от момента завершения адьювантной терапии, решением мультидисциплинарного консилиума специалистов онкологического учреждения может быть назначена схема лечения, включающая трастузумаб эмтанзин: доза трастузумаба эмтанзина составляет 3,6 мг/кг массы тела, которая вводится внутривенно каждые 3 недели (21-дневный цикл).

22.9.12. Возврат болезни.

22.9.12.1. Локорегионарный рецидив рака молочной.

При появлении локорегионарного рецидива тактика лечения как при первичной опухоли.



«Псевдо-адъювантная терапия» назначается после полного морфологического исследования с ИГХ рецидивной опухоли.

Выбор системной терапии определяется молекулярно-генетической структурой рецидивной опухоли и характером ранее проведенного лечения.

22.9.12.2. Вторично диссеминированный рак молочной железы.

Лечение вторично диссеминированного рака молочной железы направлено на улучшение качества жизни пациента и увеличение ее продолжительности. Перед началом лечения проводится рестадирирование. С целью определения гистологической и молекулярно-генетической структуры рецидивной опухоли выполняется трепан-биопсия или эксцизионная/инцизионная биопсия одного из метастатических узлов (по возможности).

Основным методом лечения вторично-диссеминированного рака молочной железы является лекарственная терапия. Выбор схемы лекарственной терапии определяется молекулярно-генетической структурой рецидивной опухоли, общим состоянием пациента и характером проведенного ранее лечения. Основные подходы к лекарственной терапии вторично диссеминированного рака молочной железы такие же, как и при первично-диссеминированном процессе.

При необходимости системная терапия может быть дополнена локальными видами лечения – лучевой терапией и хирургическим вмешательством.

Контроль за диссеминированным раком молочной железы должен осуществляться специалистами мультидисциплинарной бригады.

При метастатическом поражении головного мозга, печени, костей, легких тактика определяется консилиумом специалистов.

22.9.13. Режимы монокимиотерапии при первично и вторично диссеминированном раке молочной железы.

доксорубицин	60–75 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 21 день или 20 мг/м ² в/в еженедельно
--------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

паклитаксел	175 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 21 день или 80 мг/м ² в/в еженедельно
капецитабин	1000–1250 мг/м ² внутрь 2 раза в день с 1–14 дни, каждые 21 день
гемцитабин	800–1200 мг/м ² в/в 1, 8, и 15 дни, каждые 28 дней
винорелбин	20–30 мг/м ² в/в в 1-й день, еженедельно
винорелбин	60–80 мг/м ² внутрь, в 1-й день, еженедельно
доцетаксел	60–100 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 21 день или 35 мг/м ² в/в, еженедельно, 6 недель, 2 недели перерыв и повторение схемы
циклофосфамид	50 мг/м ² внутрь с 1–21 дни, каждые 28 дней
карбоплатин	AUC 6, в/в в 1-й день, каждые 21–28 дней
цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 21 день

22.9.14. Режимы полихимиотерапии при первично и вторично диссеминированном раке молочной железы.

CAF	циклофосфамид 100 мг/м ² /сут внутрь в дни 1-й – 14-й + доксорубин, 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели
FAC	5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
FEC	5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й день + эпирубин 50–100 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
AC	доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
EC	эпирубин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед
AP	доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 125–200 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
AD	доксорубин 50 мг/м ² + доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
CMF	циклофосфамид 100 мг/м ² /сут внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в в дни 1-й и 8-й дни каждые 4 недели
DCap	доцетаксел 75 мг/м ² в/в в день 1 + капецитабин 1500–2000 мг/м ² /сут внутрь в дни 1–14 каждые 3 недели
PG	паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
CapVnb	капецитабин 2000 мг/м ² /сут внутрь в дни 1–14 + винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели 1 неделя перерыв
VnbCap	капецитабин 2000 мг/м ² /сут внутрь в дни 1–14 + винорелбин 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели 1 неделя перерыв
CP	карбоплатин AUC 6 + паклитаксел, 175 мг/м ² в/в в день 1 каждые 3 недели
CD	карбоплатин AUC 6 + доцетаксел 75 мг/м ² в/в в день 1 каждые 3 недели
Винорелбин+ циклофосфамид+ флуороурацил	винорелбин – 30 мг/м ² в/в в 1-й и 5-й дни + циклофосфамид – 500 мг/м ² в/в в 1-й день + флуороурацил – 600 мг/м ² /сутки в виде непрерывной инфузии с 1-го по 5-й дни, интервал 3 недели

Суммарная доза антрациклинов не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубина и 900 мг/м² для эпирубина (с учетом всех линий химиотерапии).

22.9.15. Метрономный режим.

циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат 5 мг/сут внутрь (по 2,5 мг 2 раза в день) в дни 1 и 2 каждой недели

22.9.16. Режимы анти-HER/неу-терапии первично и вторично диссеминированного рака молочной железы.

Трастузумаб – 2мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день или 600 мг подкожно каждые 3 недели в сочетании с одним из следующих режимов:
Паклитаксел – 60 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели
Паклитаксел – 80 мг/м ² в/в еженедельно
Винорелбин – 25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
Винорелбин – 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
Капецитабин – 2000 мг/м ² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели
Пертузумаб – 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день +доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели

22.9.17. Гормонотерапия первично и вторично диссеминированного рака молочной железы.

Методом выбора терапии гормонозависимого рака молочной железы даже при наличии висцеральных метастазов является гормонотерапия. Исключение составляют быстрорастущие варианты рака молочной железы, сопровождающиеся висцеральным кризом, а также гормонорезистентные опухоли.

Пациентам гормонозависимым HER2/неу-позитивным раком молочной железы без висцерального криза назначается гормонотерапия в сочетании с анти-HER2/неу-препаратом.

Гормонотерапия одной линии проводится до прогрессирования опухолевого процесса. При этом перед началом гормонотерапии определяется целевой очаг для оценки эффективности проводимого гормонального лечения. При отсутствии висцерального криза последовательно назначаются все возможные линии гормонотерапии. Неэффективность трех последовательных линий свидетельствует о резистентности к данному виду лечения и необходимости перехода к химиотерапии.

При выборе варианта гормонотерапии учитывается функция яичников, предшествующая гормонотерапия, ее эффективность, сопутствующая патология.

22.9.18. Препараты для гормонотерапии первично и вторично диссеминированного рака молочной железы

Аналоги ГрГ – Только для пациентов в пременопаузе	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов – для пациентов в пременопаузе и менопаузе	Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно
Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией эстроген-рецепторов, антиэстроген	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в/м в 1 и 15 дни)
Ингибиторы ароматазы – только для пациентов в менопаузе	–
Прогестагены – только для пациентов в менопаузе	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут внутрь ежедневно Мегестрола ацетат 160 мг/сут внутрь ежедневно

Одновременное использование гормонотерапии и химиотерапии не рекомендуется.

Пациенты с сохранной функцией яичников

Если адъювантной терапии тамоксифеном не было или после его отмены прошло более 1 года:

тамоксифен 20 мг/сут. ± выключение функции яичников *или*

выключение функции яичников + гормонотерапия

ингибиторами ароматазы в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D

Если адъювантная терапия тамоксифеном была в течение ближайшего года:

выключение функции яичников + гормонотерапия

ингибиторами ароматазы в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D

Пациенты в менопаузе

Если адъювантной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы не было или после их отмены прошло более 1 года:

ингибиторы ароматазы

в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D *или*

тамоксифен 20 мг/сут.

Если адъювантная терапия тамоксифеном была в течение ближайшего года:

ингибиторы ароматазы

в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D

Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы была в течение ближайшего года:

тамоксифен 20 мг/сут. *или*

ингибиторы ароматазы со сменой нестероидного препарата

на стероидный и наоборот.

Вторая линия гормонотерапии у пациентов в менопаузе может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использованы ранее), прогестины в зависимости от того, какие препараты пациент получал ранее.

22.10. Рак молочной железы у мужчин.

Рак молочной железы у мужчин лечится также, как и рак молочной железы у женщин при центральной локализации опухоли. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются. Во всех случаях производится мастэктомия. Пациентам с гормоночувствительными опухолями рекомендован в адъювантном режиме тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет.

22.11. Рак Педжета.

Болезнь Педжета может проявляться в нескольких клинических ситуациях:

процесс локализуется только в области сосково-ареолярного комплекса;

процесс сочетается с наличием опухолевого очага в молочной железе (инвазивный рак или карцинома *in situ*).

Для правильного установления диагноза болезни Педжета необходимо выполнить следующие диагностические мероприятия:

клиническое обследование

двустороннюю маммографию

УЗИ молочных желез и регионарных зон

биопсию сосково-ареолярного комплекса и кожи молочной железы на всю ее глубину

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости и малого таза.



При сочетании рака Педжета с протоковой карциномой *in situ* лечение дополняется назначением тамоксифена в течение 5 лет.

При сочетании рака Педжета с инвазивной карциномой молочной железы проводится лечение как при инвазивной карциноме соответствующей стадии.

22.12. Саркомы молочной железы.

Саркомы молочной железы гистологически представляют собой злокачественные опухоли, происходящие из мезенхимальных тканей. К ним относится целый ряд новообразований, включающий лимфомы, злокачественные листовидные цистосаркомы и широкий спектр соединительнотканых опухолей. Биологическая структура сарком молочной железы сходна и протекает аналогично саркомам мягких тканей других локализаций.

Кроме истинных первичных сарком, в молочных железах встречаются злокачественные опухоли, возникшие в результате малигнизации стромального компонента предшествующих доброкачественных филоидных фиброаденом (так называемых листовидных фиброаденом) и карциносаркомы. Карциносаркомы сочетают в себе морфологические признаки эпителиальной злокачественной опухоли и саркомы.

Лимфогенное метастазирование не характерно, диссеминация при этих опухолях происходит преимущественно гематогенно. Для сарком молочной железы характерно метастазирование в легкие и кости.

Объем обследования при саркомах молочной железы тот же, что и при саркомах мягких тканей.

Хирургическое лечение является методом выбора при лечении сарком молочной железы. Иссечение клинически не определяемых подмышечных лимфатических узлов считается нецелесообразным. Подмышечная лимфаденэктомия показана лишь в тех случаях, когда при пальпации выявляются увеличенные лимфатические узлы, либо когда это необходимо по техническим соображениям для радикального удаления первичной опухоли и при морфологически верифицированном метастатическом поражении регионарного лимфатического аппарата.

Показания к лучевой и химиотерапии при лечении саркомы молочной железы во многом зависят от радикальности оперативного вмешательства и гистологического строения опухоли, особенно от степени ее дифференцировки.

Лучевая терапия применяется с целью уменьшения риска развития местного рецидива, при сомнении в радикализме операции. Золотым стандартом химиотерапии является использование схем, содержащих препараты антрациклинового ряда в сочетании с цисплатином. Возможны следующие схемы полихимиотерапии: CYVADIK (циклофосфан + винкристин + доксорубицин + дакарбазин), AP (доксорубицин + цисплатин), PC (цисплатин + циклофосфан).

В настоящее время при лечении опухолей этого вида не применяется гормонотерапия, так как в саркомах молочной железы не обнаруживаются гормональные рецепторы.

22.13. Рак молочной железы на фоне беременности.

Сам по себе факт сочетания рака молочной железы и беременности не может служить противопоказанием к лечению. Прерывание беременности у женщины, страдающей РМЖ, не является эффективной и адекватной мерой борьбы с заболеванием, так как статистически значимо не улучшает их выживаемость.

Если женщина принимает решение о прерывании беременности, то планирование лечения РМЖ в дальнейшем не отличается от такового у небеременных женщин.

В настоящее время существует стратегия, позволяющая начать лечение женщины при сохранении беременности. Такой вариант предполагает применение как современных оперативных вмешательств, так и противоопухолевой лекарственной терапии.

Обследование беременной женщины с подозрением на рак молочной железы должно начинаться с физикальных методов. Особое внимание должно быть уделено состоянию регионарного лимфатического аппарата.

Для оценки степени распространенности опухолевого процесса показано выполнение УЗИ молочной железы и регионарных зон, УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Для морфологической верификации диагноза выполняется трепан-биопсия опухоли, позволяющая получить материал для гистологического исследования и определения уровней экспрессии ER, PR, HER2-/neu и Ki-67. Необходимость в проведении дополнительных методов обследования определяется клинической ситуацией. Для оценки степени распространения заболевания могут быть выполнены рентгенография органов Грудной клетки с абдоминальной защитой и бесконтрастная МРТ Грудного и поясничного отделов позвоночника.

Необходимо получить от акушер-гинеколога заключение о состоянии матери и плода с оценкой сопутствующих заболеваний, течения предыдущих беременностей, подтверждение роста и развития плода, примерное определение даты родов. Заключение о состоянии матери и плода должно включать рекомендацию о сохранении или прерывании беременности.

Оптимальная стратегия лечения должна определяться консилиумом в составе хирурга-онкомамолога, химиотерапевта, акушер-гинеколога, радиационного онколога, неонатолога и зависит от триместра беременности:

I триместр – 1–13 недель беременности;

II триместр – 14–27 недель беременности;

III триместр – 28–42 недели беременности.

В обсуждении стратегии лечения необходимо участие беременной женщины и ее семьи. Тактика лечения определяется следующим образом (см. приложение – стр. 51):

Хирургическое лечение может выполняться как в объеме мастэктомии, так и органосохраняющей операции. В тех случаях, когда это возможно, любой вид хирургического вмешательства необходимо отложить до второго триместра. Во втором и третьем триместрах хирургическое лечение не должно существенно отличаться у беременных по сравнению с небеременными. При выполнении операции в 25-недельном сроке беременности обязательным является присутствие акушер-гинеколога и перинатального специалиста, помощь которых может понадобиться в случае преждевременных родов жизнеспособного плода.

Показания к проведению системной химиотерапии те же, что и у небеременных, но химиотерапию не рекомендуется проводить ни при каких обстоятельствах в течение первого триместра.

Важным фактором при назначении химиотерапии становится выбор лекарственных средств. Доксорубин в меньшей степени воздействует на плод и является относительно безопасным; следующее место по степени токсичности занимает циклофосфамид. Метотрексат и 5-фторурацил оказывают на плод наибольшее повреждающее действие. Побочные эффекты таксанов изучаются. Таким образом, доксорубин и циклофосфан в большинстве случаев являются лекарственными средствами выбора, если химиотерапия назначается во II–III триместре беременности.

При проведении химиотерапии необходим мониторинг состояния плода перед началом каждого курса. Химиотерапия не должна проводиться после 35-й недели беременности или в пределах 3 недель до планируемых родов, с целью предупреждения возможных гематологических осложнений во время родов.

Гормонотерапия и лучевая терапия противопоказаны во время беременности. При наличии показаний к этим видам лечения, необходимо их начинать не ранее послеродового периода.

Последующее наблюдение проводится в соответствии с общепринятыми стандартами.

При желании женщины (в пременопаузе) рожать после окончания специального лечения курсы полихимиотерапии проводятся на фоне овариальной супрессии. С этой целью назначаются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов. Препарат вводится 1 раз в 28 дней.

22.14. Профилактическая мастэктомия.

Снижающие риск хирургические вмешательства, такие как мастэктомия с реконструкцией, могут быть предложены женщинам, находящимся в Группе риска. Риск развития рака снижается примерно на 90–95 %, однако, абсолютные гарантии относительно возникновения в дальнейшем рака молочной железы невозможны.

Показания к применению:

1. Показания к выполнению двусторонней профилактической мастэктомии у женщин, не имеющих на данный момент рака молочной железы (с целью снижения риска развития первичного рака молочной железы):

мутации генов BRCA1 и BRCA2;

отягощенный семейный анамнез (наличие рака молочной железы у родственников I–II линии) без доказанной мутации;

гистологические факторы риска – атипичная протоковая или лобулярная гиперплазия.

2. Показания к выполнению профилактической контралатеральной мастэктомии у женщин, имеющих на данный момент или в прошлом рак молочной железы:

впервые выявленный односторонний рак молочной железы I–II стадии, либо рак молочной железы I–II стадии в анамнезе (с целью снижения риска развития рака в контралатеральной молочной железе и достижения симметрии с оперированной молочной железой);

лобулярная карцинома *in situ*.

Противопоказания к применению:

возраст старше 70 лет;

общие противопоказания к хирургическому лечению;

синхронные и метасинхронные злокачественные опухоли, за исключением рака кожи.

22.15. Скрытый (оккультный) рак.

Особую форму представляет собой оккультный рак молочной железы, первыми клиническими признаками которого являются увеличенные пораженные метастазами подмышечные или над-, подключичные лимфатические узлы без определяемой клинически опухоли в самой железе.

В диагностическом плане показано проведение УЗИ молочных желез и регионарного лимфатического аппарата, маммографии, трепан-биопсии лимфатических узлов под УЗ-контролем. Использование МРТ молочных желез позволяет выявить первичную опухоль при негативных результатах маммографического и сонографического исследований. При отсутствии данных за первичную опухоль в молочной железе показано выполнение эксцизионной биопсии подмышечных лимфатических узлов для проведения гистологического и гистохимического анализов с определением маммоглобина.

При данной форме рака молочной железы показано КТ органов Грудной, брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия или ПЭТ-КТ.

Для пациентов с распространенностью опухолевого процесса T0N1M0 могут быть использованы следующие варианты лечения:

- 1) мастэктомия с лимфаденэктомией I–III уровней на стороне поражения;
- 2) лимфаденэктомия с лучевой терапией всей молочной железы с/без облучения регионарных зон.

Системная терапия назначается как при II–III стадиях заболевания.

Неoadьювантная терапия показана при T0N2-3M0 стадиях заболевания с последующим хирургическим лечением в объеме мастэктомии с лимфаденэктомией.

22.16. Филлоидные опухоли (филлоидные цистосаркомы).

Филлоидные опухоли состоят как из стромальных, так и из эпителиальных элементов. Существуют доброкачественные, пограничные и злокачественные подтипы филлоидных опухолей, хотя нет общих единых рекомендаций относительно критериев их отнесения к тому или иному подтипу и прогнозирования их биологического поведения.

В плане риска развития рецидива более важным представляется состояние края резекции, чем гистологический подтип опухоли.

Лечение филлоидных опухолей – хирургическое. Предпочтительным видом операции является удаление опухоли или частичная резекция молочной железы, отступив от края опухоли 1,0 см и более. Выполнение мастэктомии необходимо только тогда, когда не представляется возможным получить невовлеченные (чистые) края резекции при выполнении органосохраняющей операции.

Поскольку филлоидные опухоли редко метастазируют в подмышечные лимфоузлы, хирургическое стадирование или выполнение подмышечной лимфодиссекции не нужны, если при клиническо-инструментальной диагностике не выявляются их патологические изменения.

Лечение местных рецидивов – широкое иссечение со свободным от опухоли краем резекции.

Хотя эпителиальный компонент большинства филлоидных опухолей содержит рецепторы к стероидным гормонам, нет доказательств, что эндокринная терапия может быть использована для лечения филлоидных опухолей. Аналогичным образом, нет доказательств, что адьювантная цитостатическая терапия или лучевая терапия уменьшают риск развития рецидива или смертности.

Лечение филлоидных цистосарком с отдаленными метастазами проводится в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей.

22.17. Наблюдение, сроки, объем обследования.

После окончания специального лечения в течение первых двух лет женщины наблюдаются каждые 3 месяца, со 2-го по 5-й год – 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год пожизненно. Наблюдение осуществляется в областных и межрайонных онкологических диспансерах по месту жительства.

При каждом посещении необходимы осмотр онкологом, гинекологом, УЗИ молочных желез и регионарных зон.

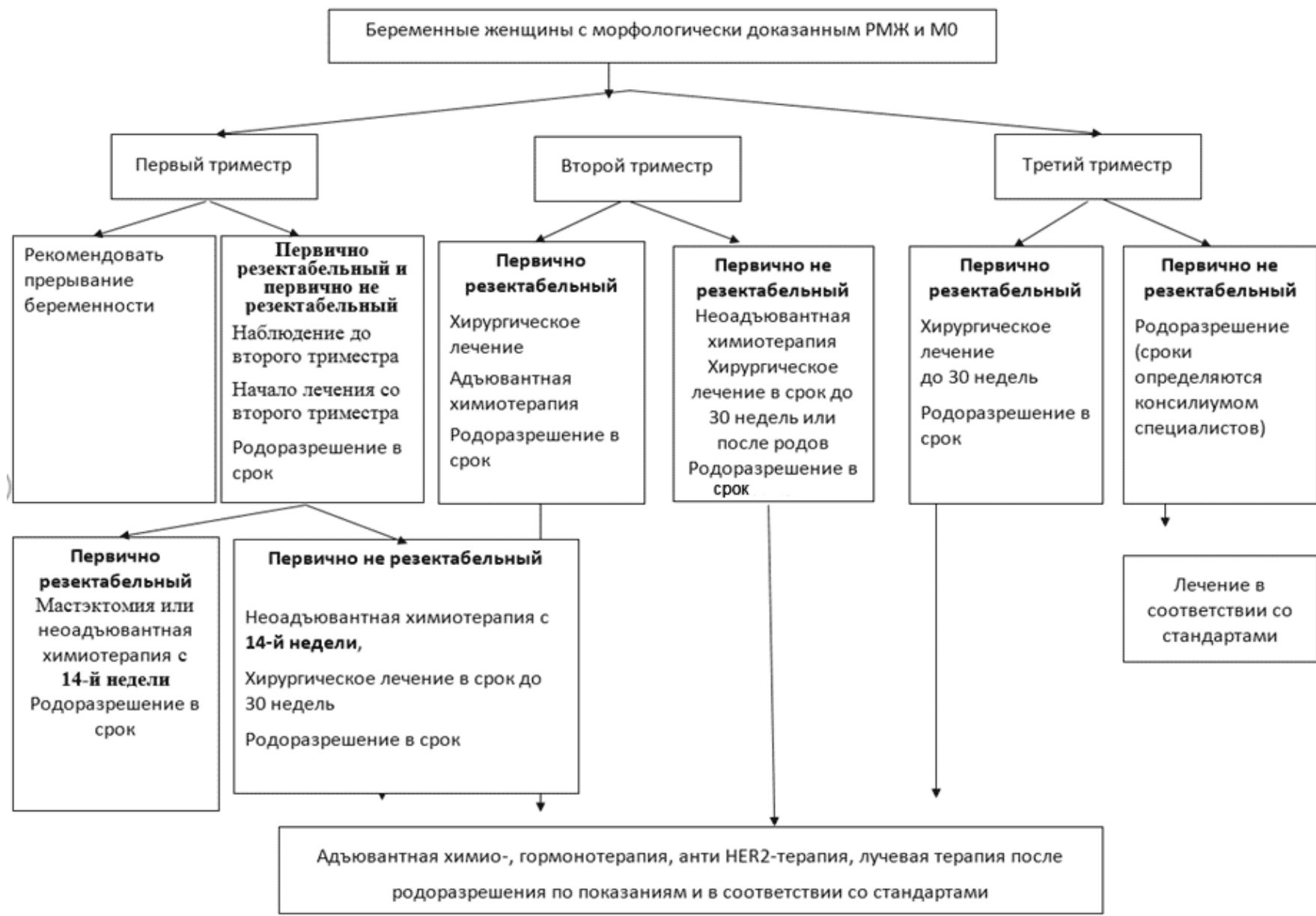
При назначении тамоксифена перед началом его приема необходимо выполнить эндовагинальное УЗИ. Контроль за состоянием эндометрия осуществляется 1 раз в 3 месяца.

УЗИ органов брюшной полости и таза выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первых 2-х лет, затем 1 раз в год.

Рентгенологическое исследование органов Грудной клетки, маммография необходимо выполнять 1 раз в год.

Женщинам, принимающим ингибиторы ароматазы, с целью контроля за плотностью костной ткани рекомендуется 1 раз в 2 года выполнять денситометрию.

В случае появления признаков развития лимфедемы необходима консультация врача-реабилитолога.



ГЛАВА 23 РАК ВУЛЬВЫ (C51)

Злокачественные новообразования вульвы относятся к редким заболеваниям, составляя 4 % от всей онкогинекологической патологии. Наиболее часто встречается рак вульвы. В зависимости от гистологического типа опухоли вульвы делятся на эпителиальные и неэпителиальные, а также метастатические.

23.1. Основные статистические показатели C51 в Беларуси (таблица 23.1)

Таблица 23.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	175	163
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	3,5	3,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,1	56,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	48,9	20,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	18,4	17,4
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	8,6	5,6
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	23,6	17,4
Умерло от злокачественных новообразований	79	54
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	1,6	1,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	45,7	34,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	821	891
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	50,8	51,5

23.2. Классификация ВОЗ опухолей вульвы^{1, 2, 3} (2014)

Эпителиальные опухоли		<i>Узловая гиперплазия бартолиновых желез</i>	
Плоскоклеточные опухоли и предшественники		<i>Кисты вестибулярных желез</i>	
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения		<i>Другие кисты</i>	
<i>Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)</i>	8077/0	Нейроэндокринные опухоли	
<i>Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)</i>	8077/2	Нейроэндокринная карцинома высокой степени злокачественности	
<i>Дифференцированный тип вульварной интраэпителиальной неоплазии</i>	8071/2	<i>Нейроэндокринная карцинома мелкоклеточная</i>	8041/3
Плоскоклеточный рак	8070/3	<i>Нейроэндокринная карцинома крупноклеточная</i>	8013/3
<i>ороговевающий плоскоклеточный рак</i>	8071/3	Карцинома из клеток Меркеля	8247/3
<i>неороговевающий плоскоклеточный рак</i>	8072/3	Нейроэктодермальные опухоли	
<i>базалоидный плоскоклеточный рак</i>	8083/3	Саркома Юинга	9364/3
<i>бородавчатый плоскоклеточный рак</i>	8051/3	Опухоли мягких тканей	
<i>веррукозный плоскоклеточный рак</i>	8051/3	Доброкачественные опухоли	
Базальноклеточный рак	8090/3	Липома	8850/0
Доброкачественные плоскоклеточные поражения		Фиброэпителиальный стромальный полип	
<i>Остроконечная кондилома</i>		Поверхностная миофибробластома	8825/0

<i>Вестibuлярная папиллома</i>	8052/0	Поверхностная ангиомиксома	8841/0*
<i>Себорейный кератоз</i>		Глубокая («агрессивная») ангиомиксома	8841/0*
<i>Кератоакантома</i>		Клеточная ангиофиброма	9160/0
Опухоли железистого эпителия		Ангиомиофибробластома	8826/0
Болезнь Педжета	8542/3	Лейомиома	8890/0
Опухоли из бартолиневых желез и других специализированных аногенитальных желез		Зернисто-клеточная опухоль	9580/0
Карциномы из бартолиневых желез		Другие доброкачественные опухоли	
<i>Аденокарцинома</i>	8140/3	Злокачественные опухоли	
<i>Плоскоклеточный рак</i>	8070/3	Рабдомиосаркома	
<i>Железисто-плоскоклеточный рак</i>	8560/3	<i>Эмбриональная</i>	8910/3
<i>Аденокистозный рак</i>	8200/3	<i>Альвеолярная</i>	8920/3
<i>Переходноклеточный рак</i>	8120/3	Лейомиосаркома	8890/3
Аденокарцинома маммароподобных желез	8500/3	Эпителиоидная саркома	8804/3
Аденокарцинома из желез Скена	8140/3	Альвеолярная мягкотканая саркома	9581/3
Злокачественная филоидная опухоль	9020/3	Другие саркомы	
Аденокарциномы других типов		Липосаркома	8850/3
<i>Аденокарцинома из потовых желез</i>	8140/3	Злокачественная опухоль оболочек периферического нервного ствола	9540/3
<i>Аденокарцинома кишечного типа</i>	8140/3	Саркома Капоши	9140/3
Доброкачественные опухоли и кисты		Фибросаркома	8810/3
<i>Папиллярная гидраденома</i>	8405/0	Выбухающая дерматофибросаркома	8832/1*
<i>Смешанная опухоль</i>	8940/0	Меланоцитарные опухоли	
		Доброкачественные меланоцитарные опухоли (невусы)	
<i>Фиброаденома</i>	9010/0	Врожденные меланоцитарные невусы	8761/0
<i>Аденома</i>	8140/0	Приобретенные меланоцитарные невусы	8720/0
<i>Аденомиома</i>	8932/0	Голубой невус	8780/0
<i>Киста бартолиневой железы</i>		Диспластический меланоцитарный невус	8727/0
		Атипичический меланоцитарный невус генитального типа	8720/0
		Меланома	8720/3
		Герминоклеточные опухоли	
		Опухоль желточного мешка	9071/3
		Лимфоидные и миелоидные опухоли	
		Лимфомы	
		Миелоидные новообразования	
		Вторичные опухоли	

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

²Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

*Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2012 г.

Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade) является интраэпителиальным поражением плоского эпителия, которое представляет собой клиническую и морфологическую манифестацию ВПЧ-инфекции, ассоциирована с низким риском развития рака.

Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade) является интраэпителиальным поражением плоского эпителия, несущим значительный риск развития рака при отсутствии лечения.

Дифференцированный тип вульварной интраэпителиальной неоплазии это ВПЧ-негативная внутриэпителиальная пролиферация с аномальной дифференциацией кератиноцитов и базальноклеточной атипией.

Плоскоклеточный рак – инвазивные эпителиальные опухоли вульвы, состоящие из плоских клеток различной степени дифференцировки. Могут быть связаны или нет с ВПЧ-инфекцией. Самая частая злокачественная опухоль вульвы.

Базальноклеточный рак – инфильтративные опухоли, состоящие преимущественно из клеток базального слоя эпидермиса.

Остроконечная кондилома – доброкачественное бородавчатое папиллярное поражение, ассоциированное в ВПЧ-инфекцией.

Вестибулярная папиллома – доброкачественное разрастание плоского эпителия на поверхности слизистой, внутри разрастания имеется тонкий фиброваскулярный стебелек.

Себорейный кератоз – доброкачественная опухоль, характеризующаяся пролиферацией парабазальных клеток плоского эпителия.

Кератоакантома – новообразование из фолликулярных клеток эпителия.

Болезнь Педжета это внутриэпителиальное новообразование эпителиального происхождения, характеризующееся апокринными или эккринными железисто-подобными функциями крупных клеток с выраженной цитоплазмой, называемыми клетками Педжета.

Карцинома из бартолиновых желез – инвазивные эпителиальные опухоли, возникающие из клеток бартолиновых желез, встречаются редко.

Аденогенные гистологические типы карцином, а также неэпителиальные опухоли вульвы встречаются крайне редко.

Вульва является самым распространенным местом локализации меланом женских половых путей, составляя 3 % от всех меланом, встречающихся у женщин, и второй по частоте злокачественной опухолью наружных половых органов, составляя 5–10 % от неоплазий вульвы.

Рак вульвы составляет 2–5 % злокачественных опухолей женских половых органов.

В 50 % случаев рак вульвы возникает в возрасте 60–80 лет, хотя в последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых женщин. Этот факт связывают с ростом частоты инфицированности женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Основываясь на эпидемиологических, гистопатологических и вирусологических данных установлено, что пациенток с плоскоклеточным раком вульвы можно разделить на две Группы, в которых опухоли имеют различную этиологию: одна из них связана с ВПЧ-инфекцией, другая – нет. ВПЧ-положительные опухоли, как правило, базалоидные или бородавчатые карциномы, содержащие небольшое количество кератина, связаны с вульварной интраэпителиальной неоплазией (VIN), часто мультифокальные, и обнаруживаются у женщин молодого возраста от 35 до 55 лет. У пациенток с ВПЧ-положительными опухолями часто обнаруживают цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN) и факторы риска, приводящие к раку шейки матки.

ВПЧ-негативные опухоли характерны для женщин старшего возраста от 55 до 85 лет. В этой Группе опухоли ассоциированы с воспалительными изменениями и склерозирующим лишаем вульвы. Для них характерно монофокальное поражение, опухоли имеют много кератина. Как правило, при этом типе VIN не встречается. Ряд исследователей заявили о мутации p53 в ВПЧ-отрицательных опухолях.

Большинство карцином вульвы поражают большие половые губы (52 %). Вторая по частоте локализация рака наружных половых органов – клитор (12–20 %). Патологический процесс в малых половых губах обнаруживается у 7,1 % пациенток, в задней спайке – у 6,4 %, периуретральной зоне – у 1,7 %, бартолиновой железе – у 0,2 %. Опухоль может быть в виде бугристого разрастания, плоской язвы с валикообразными краями или узла в толще тканей вульвы.

Опухоль распространяется по протяжению и путем метастазирования в регионарные лимфоузлы (паховые, бедренные), а затем в тазовые лимфоузлы. Изолированные метастазы в тазовых лимфоузлах бывают редко. Они возможны при локализации опухоли в области клитора. При размерах опухоли в пределах T1 частота обнаружения регионарных лимфоузлов составляет 8,9 %, T2 – 25,3–35 %, T3 – 31,1–55 %. Гематогенная диссеминация рака вульвы – большая редкость, наиболее часто выявляют метастазы в легких.

23.3. Анатомические области.

Большая половая губа (С 51.0).

Малая половая губа (С 51.1).

Клиитор (С 51.2).

Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (С 51.8).

Вульва неуточненной части (С 51.9).

23.4. Классификации FIGO и TNM (2016).

Для стадирования используются классификации FIGO и TNM. Для оценки стадии FIGO применяются данные хирургического вмешательства. У пациенток, не подвергнутых оперативному лечению, применяется клиническое стадирование.

Классификация применяется только для первичного рака вульвы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, должен классифицироваться как рак вульвы.

23.4.1. Т – первичная опухоль.

ТХ – первичная опухоль не может быть оценена

Т0 – первичная опухоль не определяется

Тis – рак in situ (преинвазивный рак), интраэпителиальная неоплазия III степени (VIN III)

Т1 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью

Т1a – опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией стромы не более 1мм¹

Т1b – опухоль больше 2 см или с инвазией стромы более 1 мм¹

Т2 – опухоль любого размера с распространением на прилегающие структуры промежности: нижнюю треть мочеиспускательного канала, нижнюю треть влагалища и задний проход

Т3² – опухоль любого размера с распространением на следующие структуры: верхние 2/3 уретры, верхние 2/3 влагалища, слизистую мочевого пузыря, слизистую прямой кишки, или в случае фиксации ее к лобковой кости

Примечание:

¹ Глубину инвазии определяют как расстояние от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного дермального выроста до самой глубокой точки инвазии.

² FIGO не использует Т3.

23.4.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для вульвы являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

Nx – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах со следующими признаками:

N1a – метастазы в 1–2 лимфоузлах, каждый менее 5 мм

N1b – метастазы размером 5 мм или более в 1 лимфоузле

N2 – метастазы в регионарных лимфоузлах со следующими признаками:

N2a – метастазы в 3 и более лимфоузлах, каждый менее 5 мм

N2b – метастазы в 2 и более лимфоузлах размером 5 мм или более

N2c – метастазы в лимфоузлах с прорастанием капсулы

N3 – фиксированный или изъязвленный метастаз в регионарном лимфоузле

23.4.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в тазовых лимфоузлах).

23.4.4. pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 – гистологическое исследование паховых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

23.4.5. G – гистологическая дифференцировка.

Gx – степень дифференцировки не может быть установлена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак

23.5. Резюме (таблица 23.2).

Таблица 23.2

TNM	FIGO	
T1	I	Ограничена вульвой/промежностью
T1a	IA	≤2 см со стромальной инвазией ≤1,0 мм
T1b	IB	>2 см или стромальная инвазия >1,0 мм
T2	II	Нижняя треть уретры/влагалища/анус
T3	IVA	Верхняя 2/3 уретры/влагалища/слизистой мочевого пузыря/прямой кишки, или фиксирована к лобковой кости
N1a	IIIA	1–2 узла <5 мм
N1b	IIIA	1 узел ≥5 мм
N2a	IIIB	3 и более узлов <5 мм
N2b	IIIB	2 и более узлов ≥5 мм
N2c	IIIC	С прорастанием капсулы
N3	IVA	Неподвижный
M1	IVB	Отдаленные метастазы

23.6. Группировка по стадиям (таблица 23.3).

Таблица 23.3

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
Стадия IIIC	T1, T2	N2c	M0
Стадия IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

23.7 Факторы прогноза рака вульвы¹ (таблица 23.4)

Таблица 23.4

Факторы прогноза рака вульвы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с организмом	Экзогенные факторы
Основные	Метастазы в лимфоузлах: Число Размер Рост за пределы капсулы узла		Центры, имеющие опыт лечения рака вульвы и концентрирующие у себя пациенток с этой патологией
Дополнительные	Стадия по FIGO Глубина инвазии Диаметр первичной опухоли Гистологический тип опухоли	Возраст Курение Сопутствующий дерматоз	Края отсечения

		(склерозирующий лишай, VIN) Иммунный статус	
Новые и изучаемые	Статус EGFR ² Гиперэкспрессия p53 Уровень P16INK4a ³ Микрососудистая плотность	ВПЧ статус Уровень гемоглобина до лечения	

Примечание:

¹ UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

² рецептор эпидермального фактора роста

³ белок P16INK4a является маркером неконтролируемой пролиферации при инфицировании клеток эпителия ВПЧ и выявления риска развития рака (определяется иммуногистохимически или иммуноцитохимически).

23.8. Диагностические мероприятия.

Диагноз рака вульвы, как правило, не вызывает сомнения.

23.8.1. Основные диагностические мероприятия:

- гинекологический осмотр;
- вульвоскопия, вагиноскопия и кольпоскопия (синхронный плоскоклеточный рак этих органов при наличии рака вульвы составляет 13 %);
- ВПЧ тестирование (у пациенток моложе 50 лет);
- цитологическое исследование мазков-отпечатков из опухоли;
- инцизионная клиновидная биопсия опухоли на всю глубину с захватом участка здоровой ткани с гистологическим исследованием биоптата опухоли;
- УЗИ паховых, бедренных и подвздошных лимфатических узлов;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- тонкоигольная аспирационная биопсия паховых и бедренных лимфоузлов под контролем УЗИ (при подозрении на их метастатическое поражение);
- КТ и/или МРТ промежности и таза при наличии метастазов в бедренно-паховых лимфоузлах (для уточнения распространенности опухолевого процесса, состояния глубоких паховых и тазовых лимфоузлов);
- при возможности – исследование сигнальных лимфоузлов при раке вульвы I–II стадии;
- рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;
- доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
- консультация терапевта;
- ЭКГ.

23.8.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

- цистоскопия (при подозрении на прорастание стенки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ);
- ректосигмоскопия (при местно-распространенном раке вульвы или при наличии жалоб);
- рентгеновское исследование костей таза (при жалобах на боли в костях таза либо локализации опухоли вблизи костей таза);
- при наличии конкурирующей или сопутствующей патологии, консультация соответствующих специалистов.

23.8.3. Лабораторные исследования:

- группа крови и резус-фактор;
- анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
- HbSAg,
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, билирубин, глюкоза)

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

23.9. Общие принципы лечения

Ведущие методы лечения рака вульвы – хирургический и комбинированный.

23.9.1. Виды операций при раке вульвы и хирургическая терминология.

Широкое иссечение опухоли вульвы;

радикальная вульвэктомия;

радикальная вульвэктомия с двусторонней бедренно-паховой лимфаденэктомией (ЛАЭ);

радикальная модифицированная вульвэктомия с двусторонней бедренно-паховой лимфаденэктомией.

Широкое иссечение опухоли подразумевает отступ от Границ опухоли не менее 2 см, в блок удаляемых тканей включают кожу, подкожную клетчатку и нижнюю фасцию урогенитальной диафрагмы.

Радикальная вульвэктомия подразумевает иссечение кожи всей вульвы (большие и малые половые губы, клитор, задняя спайка, вестибулярные луковицы, вестибулярные железы (в т.ч. бартолиновые) и преддверие влагалища), подкожной клетчатки и нижней фасции урогенитальной диафрагмы.

При радикальной вульвэктомии с двусторонней бедренно-паховой ЛАЭ выполняют удаление тканей вульвы и клетчатки с регионарными лимфоузлами в едином блоке через один разрез.

При радикальной модифицированной вульвэктомии ткани вульвы и регионарные лимфоузлы удаляют через отдельные разрезы (в настоящее время – стандарт хирургического лечения рака вульвы).

При поражении влагалища, уретры или кожи ануса выполняют их резекцию. Предпочтительно в пределах 1 см видимых здоровых тканей. Иногда переход опухоли на уретру или кожу ануса требует принятия компромиссных решений.

При наличии больших дефектов после радикальных операций для выполнения первичной вульвопластики используют методы реконструктивной и пластической хирургии. Для укрытия операционных дефектов применяют VY-пластику, ромбовидную пластику, метод встречных треугольников Тихова-Лимберга. Также используют для закрытия реципиентной зоны кожно-мышечные лоскуты.

23.9.2. Лучевую терапию используют после операции, перед операцией и как самостоятельный метод лечения.

23.9.2.1. Показания к послеоперационной лучевой терапии:

23.9.2.1.1. на первичный очаг:

расстояние от края отсечения до Границ опухоли менее 2 см;

нерадикальная операция (R_{1,2});

мультифокальное поражение.

23.9.2.1.2. на зоны регионарных и тазовых лимфоузлов:

при метастазах в удаленных регионарных лимфоузлах облучению подлежит бедренно-паховая зона на стороне поражения или обе бедренно-паховые зоны, если поражение носит двусторонний характер. Вышележащая подвздошная зона подлежит адьювантной лучевой терапии в том случае, если по клиническим и инструментальным данным не установлено метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов, и они не были удалены во время операции. Также адьювантную лучевую терапию на подвздошную область назначают, если при удалении подвздошных лимфоузлов установлено их метастатическое поражение. Если подвздошные лимфоузлы были удалены и в них отсутствуют метастазы, лучевая терапия не показана.

Облучение зоны ложа первичной опухоли, равно как и бедренно-паховой (бедренно-пахово-подвздошной области), осуществляется 5 раз в неделю РОД 1,8–2 Гр до суммарной дозы 45–50 Гр (при отсутствии предоперационной лучевой терапии).

23.9.2.2. В случае сомнительной резектабельности при распространении рака на область ануса или нижние отделы прямой кишки, или на кости таза, и/или наличии нерезектабельных метастатических образований в пахово-бедренных лимфатических узлах (рак вульвы III–IV стадий), может проводиться предоперационная лучевая терапия РОД 1,8–2Гр, СОД 45–50 Гр с целью уменьшения размеров опухоли и создания условий для последующей операции. В случаях распространения опухоли на влагалище или уретру дистанционное облучение дополняется внутрисполостной лучевой терапией (эндовагинально и/или эндоуретрально до 70–80 Гр). Операция выполняется через 3–4 недели.

23.9.2.3. Как самостоятельный метод лечения лучевая терапия предпринимается у неоперабельных пациенток по общесоматическому состоянию (V–VI классы риска летальных осложнений на ASA).

В случае наличия абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению при небольшой поверхностной опухоли в области больших или малых половых губ (при инвазии подлежащих тканей до 5 мм) показано проведение внутритканевой брахитерапии в суммарной дозе 60 Гр.

В остальных случаях облучение первичного очага начинается с дистанционной лучевой терапии по 2 Гр за фракцию, ежедневно, до 45–50 Гр.

С учетом клинической ситуации присоединяется boost (внутритканевая, внутрисполостная (эндовагинальная или эндоуретральная) лучевая терапия до суммарной дозы эквивалентной 70–80 Гр).

Область регионарных бедренно-паховых лимфоузлов облучается одновременно с первичным очагом. При отсутствии метастазов СОД доводится до 45–50 Гр. При наличии метастатически пораженных лимфоузлов после подведения дозы 45–50 Гр возможно использование boost и локальное облучение метастатического узла до СОД порядка 60 Гр.

23.9.3. Химиотерапию применяют при запущенном или рецидивном раке вульвы.

23.9.3.1. паклитаксел/карбоплатин. Паклитаксел 175 мг/м² (вводится до введения карбоплатина). Карбоплатин АУС 5–7 в 1-й день (интервал между курсами 21 день, всего 6 курсов).

23.9.3.2. цисплатин/флуороурацил. Цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. Флуороурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов. Курсы повторяют каждые 28 дней.

23.9.3.3. цисплатин/винорельбин. Цисплатин 70–90 мг/м² в 1-й день; винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й дни; курсы повторяют каждые 28 дней;

23.10. Лечение по стадиям.

23.10.1. IA стадия

При инвазии опухоли до 1 мм показана:

радикальная вульвэктомия, либо широкое иссечение опухоли (2 см от Границы опухоли). Лимфодиссекция не показана.

23.10.2. IB стадия

При раке вульвы IB стадии с инвазией в подлежащие ткани >1 мм, латеральной локализации опухоли, отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении регионарных лимфоузлов, показана радикальная модифицированная вульвэктомия или широкое иссечение опухоли. В обоих случаях с бедренно-паховой лимфаденэктомией на стороне поражения.

В других ситуациях при раке вульвы IB стадии с центральной локализацией опухоли, поражением клитора или задней спайки, показана радикальная модифицированная вульвэктомия с двусторонней бедренно-паховой лимфодиссекцией.

23.10.3. II стадия

При II стадии показана радикальная модифицированная вульвэктомия, с резекцией пораженных дистального отрезка уретры и/или влагалища, и/или анального кольца с двусторонней бедренно-паховой лимфаденэктомией.

23.10.4. IIIA-IVA стадия

Для некоторых пациенток с распространенными первичными опухолями возможно выполнение радикальных операций, таких как радикальная вульвэктомия, и ультрарадикальных операций, таких как радикальная вульвэктомия с каким-либо вариантом экзентерации (резекции). У части пациенток выполнением ультрарадикальных операций можно добиться полного излечения, однако риск острых и хронических осложнений такого лечения достаточно высок

При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах дополнительное выполнение подвздошной лимфодиссекции на стороне поражения нецелесообразно. Ввиду доказанного преимущества предпочтительней в послеоперационном периоде провести адьювантную лучевую терапию на соответствующую подвздошную зону.

При сомнительной резектабельности назначают предоперационную лучевую терапию либо химиотерапию с целью локализации опухолевого процесса.

Для оценки радикальности выполненной операции необходимо гистологическое исследование краев отсечения с применением стандартной методики: край отсечения кожи на 3, 6, 9 и 12 часах, а также край отсечения от слизистой влагалища и любого другого резецированного органа.

23.10.5. IVB стадия

При M1 с поражением только тазовых лимфоузлов (отдаленные метастазы), при отсутствии абсолютных противопоказаний, показано хирургическое лечение в объеме радикальной вульвэктомии с двусторонней бедренно-паховой-подвздошной лимфаденэктомией. После операции проводят лучевую терапию в том числе и на подвздошные зоны.

При IVB стадии проводят паллиативное лечение с комбинацией хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения.

23.10.6. Рецидивы рака вульвы

Лечение носит персонифицированный характер с учетом предыдущих операций и доз лучевой терапии. В первую очередь необходимо оценить возможности хирургического вмешательства. Для закрытия дефектов, а также при удалении облученных тканей следует применять методы пластической хирургии. В ряде случаев оправданы комбинированные, паллиативные или симптоматические операции. При резектабельных рецидивах повторное хирургическое вмешательство может быть дополнено облучением и химиотерапией. При нерезектабельных рецидивах используется лучевая терапия в комбинации с химиотерапией.

23.10.7. Лечение по стадиям (таблица 23.5).

Таблица 23.5

Лечение по стадиям

Стадия	Лечение
IA стадия	радикальная вульвэктомия или широкое иссечение опухоли; внутриканевая брахитерапия ¹ .
IB стадия	радикальная модифицированная вульвэктомия + двусторонняя бедренно-паховая лимфаденэктомия ² ± послеоперационная лучевая терапия ³ ; лучевая терапия на первичный очаг и регионарные лимфоузлы ¹
II стадия	радикальная модифицированная вульвэктомия + двусторонняя бедренно-паховая лимфаденэктомия ± послеоперационная лучевая терапия ³ ; радикальная химиолучевая терапия на первичный очаг и регионарные лимфоузлы ¹
III-IVA стадия	радикальная (±модифицированная) вульвэктомия + двусторонняя бедренно-паховая лимфаденэктомия ± какой-либо вариант резекции/экзентерации + послеоперационная лучевая терапия ³ ; предоперационная лучевая терапия (при нерезектабельной опухоли) + радикальная вульвэктомия + бедренно-паховая лимфаденэктомия; радикальная химиолучевая терапия на первичный очаг и пахово-бедренные зоны ¹ .
IVB стадия и рецидивы	индивидуализировано различные по объему оперативные вмешательства;

	паллиативная лучевая терапия; паллиативная химиотерапия
--	------------------------------------------------------------

Примечание:

¹ при абсолютных противопоказаниях к операции;

² при инвазии в ткани <1 мм, латеральной локализации, высокой дифференцировке возможно широкое иссечение опухоли и односторонняя бедренно-паховая лимфодиссекция;

³ при нерадикальном удалении опухоли R_{1,2}; в случае наличия метастазов в паховых и/или бедренных лимфоузлах показано дополнительное облучение зоны бедренно-паховых и подвздошных лимфоузлов.

23.11. Наблюдение, сроки и объем обследования.

23.11.1. Режим наблюдения:

первый, второй год – 1 раз в 3 месяца;

третий, четвертый и пятый год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем 1 раз в год.

23.11.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

гинекологический осмотр;

взятие мазков для цитологического исследования из вульвы и влагалища;

лабораторное исследование;

вульвоскопия, вагиноскопия, кольпоскопия;

гинекологическое исследование;

УЗИ органов малого таза, брюшной полости, паховых областей, тазовых лимфоузлов (при наличии жалоб).

осмотр и пальпация бедренно-паховой зоны;

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки – 1 раз в год;

По показаниям:

сцинтиграфия костей скелета;

КТ и/или МРТ промежности и таза;

колоноскопия;

внутривенная урография.

ГЛАВА 24 РАК ВЛАГАЛИЩА (C52)

Первичный рак влагалища составляет всего 1–2 % по отношению ко всем злокачественным опухолям женских половых органов. Метастатический рак влагалища встречается гораздо чаще.

Основные статистические показатели C52 в Беларуси (таблица 24.1)

Таблица 24.1

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	49	30
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,0	0,6
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	42,6	40,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	34,0	40,0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,6	10,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	12,8	10,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	19,4	8,6
Умерло от злокачественных новообразований	19	10
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,4	0,2

Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	40,0	33,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	215	257
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	52,1	55,3

24.1. Классификация ВОЗ опухолей влагалища^{1,2,3} (2014)

Эпителиальные опухоли		Мезенхимальные опухоли	
Плоскоклеточные опухоли и предшественники		Лейомиома	8890/0
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения		Рабдомиома	8905/0
<i>Плоскоклеточная вагинальная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)</i>	8077/0	Лейомиосаркома	8890/3
<i>Плоскоклеточная вагинальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)</i>	8077/2	Рабдомиосаркома, БДУ	8900/3
Плоскоклеточный рак, БДУ	8070/3	<i>Эмбриональная рабдомиосаркома</i>	8910/3
<i>Ороговевающий</i>	8071/3	Недифференцированная саркома	8805/3
<i>Неороговевающий</i>	8072/3	Ангиомиофибробластома	8826/0
<i>Папиллярный</i>	8052/3	Агрессивная ангиомиксосома	8841/0
<i>Базалоидный</i>	8083/3	Миофибробластома	8825/0
<i>Бородавчатый</i>	8051/3	Опухолоподобные поражения	
<i>Верукозный</i>	8051/3	Послеоперационный веретенчатый узел	
Доброкачественные плоскоклеточные поражения		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
<i>Остроконечная кондилома</i>		Аденосаркома	8933/3
<i>Плоскоклеточная папиллома</i>	8052/0	Карциносаркома	8980/3
<i>Фиброэпителиальный полип</i>		Лимфоидные и миелоидные опухоли	
<i>Тубулоплоскоклеточный полип</i>	8560/0	Лимфомы	
<i>Переходноклеточная метаплазия</i>		Миелоидные неоплазмы	
Железистые опухоли		Меланоцитарные опухоли	
Аденокарциномы		Невусы	
<i>Эндометриоидная</i>	8380/3	<i>Пигментный невус</i>	8720/0
<i>Светлоклеточная</i>	8310/3	<i>Голубой невус</i>	8780/0
<i>Муцинозная</i>	8480/3	Меланома	8720/3
<i>Мезонефроидная</i>	9110/3		
Доброкачественные железистые поражения		Смешанные опухоли	
<i>Тубулярная аденома</i>	8263/0	Герминоклеточные опухоли	
<i>Ворсинчатая опухоль</i>	8261/0	<i>Зрелая тератома</i>	9084/0
<i>Мюллера папиллома Аденоз</i>		<i>Опухоль желточного мешка</i>	9071/3
		Другие	
<i>Эндометриоз</i>		<i>Саркома Юинга</i>	9364/3
<i>Эндоцервикоз</i>		<i>Параганглиома</i>	8693/1
<i>Кисты</i>			
Другие эпителиальные опухоли		Вторичные опухоли	
Смешанная опухоль	8940/0		
Аденосквамозная карцинома	8560/3		
Аденобазальная карцинома	8098/3		
Высококлеточная нейроэндокринная карцинома			
<i>Мелкоклеточная</i>	8041/3		
<i>Крупноклеточная</i>	8013/3		

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

²Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

Большинство злокачественных опухолей, выявляемых во влагалище (около 90 %), являются метастатическими. Вторичный (метастатический) рак влагалища возникает путем непосредственного перехода (*per continuitatem*), в результате лимфогенного или гематогенного метастазирования. Метастатические опухоли чаще локализуются на передней стенке влагалища и в нижней трети. Гистологическая структура вторичного рака соответствует таковой первичного очага. Наиболее часто во влагалище встречаются метастазы рака эндометрия, хориокарциномы, рака шейки матки, вульвы, яичников, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки и почек. Чаще первичный рак влагалища развивается у женщин постменопаузального возраста, преимущественно старше 50 лет (более чем в 75 % случаев). В большинстве случаев патологический очаг располагается в верхней трети влагалища. Развитие первичного рака влагалища связывается с инфицированием вирусом папилломы человека в репродуктивном возрасте, инволютивными и дистрофическими процессами в постменопаузальном периоде, а также иммунодепрессивными состояниями. В настоящее время основная роль в этиологии плоскоклеточного рака влагалища отводится вирусной инфекции. Развитие плоскоклеточного рака во влагалище связано с высоким уровнем инфицирования онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). Наличие ВПЧ-инфекции также установлено в случаях вагинальной аденокарциномы. Рак влагалища встречается значительно реже, чем рак шейки матки, не смотря на общность этиологии. Это связано с тем, что влагалище покрыто зрелым многослойным плоским эпителием, тогда как шейка матки имеет зону трансформации с незрелыми эпителиальными клетками. Предполагается, что ВПЧ-индуцированные новообразования возникают в зоне плоскоклеточной метаплазии, на месте заживления слизистой оболочки после нарушения ее целостности в результате коитуса, при использовании тампонов, при хронической травме, вызванной пессарием и т.д.

У 30 % пациенток с первичным раком влагалища в анамнезе отмечают преинвазивный или инвазивный рак шейки матки. Риск возникновения рака влагалища после облечения малого таза возрастает.

Злокачественные новообразования влагалища имеют три возрастных пика заболеваемости.

Первичные опухоли у девочек до 6 лет представлены ботриоидными эмбриональными рабдомиосаркомами. В 20–30 лет – светлоклеточной карциномой с трансплацентарным диэтилстильбэстоловым канцерогенезом (матери этих пациенток во время беременности получали диэтилстильбэстрол (DES) или сходные с ним нестероидные эстрогены). В старших возрастных группах в основном выявляют плоскоклеточный рак. Аденокарциномы, которые не связаны с воздействием DES развиваются также в постменопаузе. Крайне редко у взрослых выявляют неэпителиальные злокачественные опухоли влагалища – саркомы и меланомы.

Опухоль распространяется преимущественно лимфогенным путем. Маршруты метастазирования рака влагалища определяются локализацией первичной опухоли.

24.2. Классификации FIGO и TNM (2016).

Классификация применяется только для первичного рака влагалища. Опухоли во влагалище, носящие метастатический характер, должны быть исключены. Опухоли, исходящие из влагалищной части шейки матки и переходящие на стенку влагалища, должны расцениваться как опухоли шейки матки. Опухоли, включающие в себя вульву, должны классифицироваться как карцинома вульвы. Рак влагалища, возникающий через 5 лет после успешного лечения (полная регрессия) рака шейки матки, считается первичным раком влагалища. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

24.2.1. Регионарные лимфатические узлы.

Для опухолей верхних двух третей влагалища регионарными являются тазовые узлы, включающие: obturatorные, внутренние подвздошные (гипогастральные), наружные подвздошные, общие подвздошные.

Для опухолей нижней трети влагалища регионарными являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

24.2.2. Т – первичная опухоль.

ТХ – первичная опухоль не может быть оценена

Т0 – первичная опухоль не определяется

Тis – рак in situ¹

Т1 – опухоль ограничена влагалищем

Т2 – опухоль распространяется на паравагинальные ткани

Т3 – опухоль распространяется на стенку таза

Т4 – опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки или распространяется за пределы малого таза²

Примечание:

¹ FIGO больше не включает стадию 0 (Тis).

² Наличие буллезного отека не является достаточным доказательством для классификации опухоли как Т4.

24.2.3. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах

24.2.4. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы.

24.2.5. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 – гистологическое исследование паховых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов, а гистологическое исследование тазовых узлов обычно включает 10 и более узлов. Если узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее, чем необходимо, следует классифицировать как pN0. FIGO относит такие случаи как pNX.

24.2.6. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак.

24.2.7. Резюме (таблица 24.2).

Таблица 24.2

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена стенкой влагалища
T2	II	Опухоль распространяется на паравагинальные ткани (паракольпиум)
T3	III	Опухоль распространяется на стенку таза
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря и/или прямой кишки, выходит за пределы таза
N1		Метастазы в регионарных лимфоузлах
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Таблица 24.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Стадия IVA	T4	Любой N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любой N	M1

24.3. Диагностические мероприятия.

24.3.1. Обязательные методы диагностики:

гинекологический осмотр;

вувльвоскопия, вагиноскопия, кольпоскопия.

цитологическое исследование мазков влагалища.

клиновидная биопсия опухоли влагалища с участком подлежащей здоровой ткани с последующим гистологическим исследованием биоптата опухоли.

раздельное диагностическое выскабливание слизистой тела и шейки матки с гистологическим исследованием;

УЗИ бедренных, паховых и тазовых лимфатических узлов;

УЗИ органов брюшной полости и таза;

МРТ таза и промежности;

тонкоигольная аспирационная биопсия паховых и бедренных лимфатических узлов, при необходимости под контролем УЗИ (при подозрении на их метастатическое поражение).

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки.

24.3.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

цистоскопия (при прорастании слизистой оболочки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ и/или МРТ);

экскреторная урография (при наличии клиники почечной недостаточности).

ректосигмоскопия (при местно-распространенном раке влагалища или при наличии жалоб);

сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастазы в костях);

ЭКГ.

24.3.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, билирубин, глюкоза);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

24.4. Общие принципы лечения.

Выбор тактики лечения зависит от локализации первичного очага во влагалище, степени распространенности опухолевого процесса, возраста и общего состояния пациента. Хирургическое лечение используется на ранних стадиях рака или у запущенных пациенток. Лучевую терапию проводят в большинстве случаев. При этом выбор зон регионарного метастазирования для операции или облучения зависит от локализации первичного очага во влагалище. При локализации опухоли в верхней и средней третях влагалища, лимфа оттекает в те же Группы лимфатических узлов, как при раке шейки матки. В связи с этим облучению подлежат тазовые лимфатические узлы от уровня нижнего края IV поясничного позвонка до нижнего края лонного сочленения. При локализации опухоли в нижней трети влагалища, дренирование лимфы может идти в бедренно-паховые лимфоузлы. В этом случае в зону облучения включаются бедренно-паховые лимфатические узлы.

24.4.1. Рак влагалища in situ.

Широкая локальная эксцизия (иссечение).

Необходимо тщательное наблюдение, так как возможно мультифокальное поражение и частое рецидивирование.

Возможно применение внутрисполостной брахитерапии 60–70 Гр на всю слизистую влагалища.

24.4.2. I стадия.

24.4.2.1. Опухоль менее 2 см в диаметре и/или толщина менее 0,5 см, и/или низкая степень злокачественности.

Применяется как оперативное, так и лучевое лечение.

Хирургическое лечение:

широкая локальная эксцизия;

тотальная вагинэктомия с первичной вагинопластикой.

Лучевая терапия:

внутриполостная брахитерапия на первичный очаг, с подведением СОД эквивалентной 60 Гр.

если опухоль расположена в верхних отделах влагалища, то проводится лучевая терапия как при раке шейки матки. Используются следующие режимы фракционирования: 5 Гр 2 раза в неделю (10 фракций), суммарная очаговая доза 50 Гр в точке А.

внутриполостная брахитерапия на всю слизистую влагалища 60–70 Гр к поверхности.

24.4.2.2. Опухоль более 2 см в диаметре и/или толщина более 0,5 см, и/или высокая степень злокачественности.

Возможно хирургическое или лучевое лечение.

Хирургическое лечение:

радикальная вагинэктомия и тазовая лимфаденэктомия при поражении верхних 2/3 влагалища и бедренно-паховая лимфаденэктомия при поражении нижней 1/3 влагалища.

Послеоперационная лучевая терапия имеет ограниченное применение, Граница полей облучения соответствует краям отсечения.

Лучевая терапия:

сочетанная лучевая терапия с облучением первичного очага и зон регионарного метастазирования.

На первом этапе лучевая терапия осуществляется на линейных ускорителях высоких энергий (4–23 МВ) с использованием конформной (3D, IMRT, VIMAT) техники облучения РОД 1,8–2 Гр, СОД 40–50 Гр. Затем подводится контактная (внутриполостная, внутритканевая) лучевая терапия. Суммарные поглощенные дозы в области опухоли с учетом дистанционного, внутриполостного и/или внутритканевого компонента составляют 70–80 Гр;

при поражении верхней и средней трети влагалища, как и при раке шейки матки, облучаются все Группы тазовых лимфатических узлов до бифуркации аорты. При локализации опухоли в нижней трети влагалища в зону облучения включаются пахово-бедренные лимфатические узлы.

24.4.3. II стадия.

сочетанная лучевая терапия (методику см. выше).

24.4.4. III стадия.

Химиолучевое лечение.

Сочетанная лучевая терапия первичного очага и зон регионарного метастазирования в зависимости от локализации опухоли.

Проводится конформная дистанционная лучевая терапия в режиме обычного фракционирования: РОД 1,8–2 Гр, СОД 50 Гр. Затем подводится boost (внутриполостная, внутритканевая, 3D конформная лучевая терапия). Суммарные поглощенные дозы в области опухоли с учетом дистанционного, внутриполостного и/или внутритканевого компонента составляют 70–80 Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах СОД на них доводят локально до 60 Гр.

Лучевую терапию следует сочетать с химиотерапией:

еженедельное внутривенное введение перед сеансом лучевой терапии цисплатина (40 мг/м²) в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель).

Для химиотерапии используются те же схемы, что и при раке вульвы:

Паклитаксел/карбоплатин. Паклитаксел 175 мг/м² (вводится до введения карбоплатина). Карбоплатин AUC 5–7 в 1-й день (интервал между курсами 21 день, всего 6 курсов).

Цисплатин/флуороурацил. Цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. Флуороурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов. Курсы повторяют каждые 28 дней.

Цисплатин/винорельбин. Цисплатин 70–90 мг/м² в 1-й день; винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й дни; курсы повторяют каждые 28 дней;

24.4.5. Рак влагалища IV стадии и рецидив.

24.4.5.1. У женщин молодого возраста при местно-распространенном раке влагалища IV стадии с прорастанием слизистой оболочки прямой кишки или мочевого пузыря при отсутствии высокого риска летальных осложнений (I–III классы по ASA) на первом этапе лечения можно выполнить экзентерацию таза с тазовой и бедренно-паховой лимфодиссекцией. Экзентерация показана также при локальном рецидиве рака влагалища после лучевой терапии в случае возможности удаления всей опухоли и отсутствия высокого риска летальных осложнений (I–III классы по ASA).

24.4.5.2. Применяются индивидуальные схемы паллиативной лучевой терапии и паллиативной химиотерапии. Следует избегать брахитерапии как потенциального источника развития фистул. Стандартных режимов химиотерапии нет, при плоскоклеточном раке используют те же программы химиотерапии, что и при раке шейки матки.

24.4.6. Лечение по стадиям (таблица 24.4).

Таблица 24.4

Лечение по стадиям

Стадия	Лечение
Рак insitu	локальная эксцизия опухоли; внутривагинальная брахитерапия
I стадия инвазия до 5 мм, диаметр до 2 см, низкая степень злокачественности	локальная эксцизия опухоли тотальная вагинэктомия с первичной вагинопластикой внутриполостная брахитерапия
I стадия инвазия более 5 мм, диаметр более 2 см, высокая степень злокачественности	радикальная вагинэктомия с регионарной лимфаденэктомией (тазовая, бедренно-паховая) сочетанная лучевая терапия
II стадия	сочетанная лучевая терапия
III стадия	химиолучевое лечение
IV стадия и рецидивы	паллиативная дистанционная лучевая терапия; паллиативная полихимиотерапия; экзентерация (рецидивы после сочетанной лучевой терапии и при первичном процессе у женщин молодого возраста)

24.5. Наблюдение, сроки и объем обследования.

220.1. Режим наблюдения:

первый, второй год – 1 раз в 3 месяца;
третий, четвертый и пятый год – 1 раз в 6 месяцев;
в последующем 1 раз в год.

220.2. Объем обследования:

клиническое обследование;
ректовагинальное гинекологическое исследование;
лабораторное исследование;
вагиноскопия, кольпоскопия;
цитологическое исследование материала из влагалища;
УЗИ регионарных зон;
УЗИ органов брюшной полости и малого таза (при наличии жалоб).

По показаниям: рентгенологическое исследование органов Грудной клетки, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфия костей скелета, колоноскопия, внутривенная урография.

ГЛАВА 25
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ (C53)

25.1. Основные статистические показатели C53.

Таблица 25.1

Основные статистические показатели в Беларуси

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	957	935
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	18,9	18,4
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	40,9	38,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	35,8	26,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	15,7	21,9
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	7,6	13,4
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	14,6	14,9
Умерло от злокачественных новообразований	342	347
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	6,7	6,8
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	35,4	37,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	11 519	11 208
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	71,7	72,3

25.2. Классификация ВОЗ опухолей шейки матки^{1,2,3} (2014).

Таблица 25.2

Классификация ВОЗ опухолей шейки матки

Эпителиальные опухоли		Эндоцервикоз	
Плоскоклеточные опухоли и предшественники		Тубоэндометриоидная метаплазия	
		Эктопия ткани простаты	
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения		Другие эпителиальные опухоли	
		Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)	8077/0	Стекловидно-клеточная карцинома	8015/3
		Аденоиднобазальная карцинома	8098/3
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)	8077/2	Аденокистозный рак	8200/3
		Недифференцированный рак	8020/3
Плоскоклеточный рак	8070/3	Нейроэндокринные опухоли	
ороговевающий плоскоклеточный рак	8071/3	Нейроэндокринная карцинома низкой степени злокачественности	
неороговевающий плоскоклеточный рак	8072/3		
папиллярный плоскоклеточный рак	8052/3	Карциноид	8240/3
базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3	Атипическая карциноидная опухоль	8249/3
бородавчатый плоскоклеточный рак	8051/3	Нейроэндокринная карцинома высокой степени злокачественности	
веррукозный плоскоклеточный рак	8051/3		
переходно-плоскоклеточный рак	8120/3	Нейроэндокринная карцинома мелкоклеточная	
лимфоэпителиомоподобный рак	8082/3		8041/3
Доброкачественные плоскоклеточные поражения		Нейроэндокринная карцинома крупноклеточная	8013/3
Плоскоклеточная метаплазия		Опухоли мягких тканей и опухолеподобные процессы	
Кондилома			
Плоскоклеточная папиллома		Доброкачественные опухоли	
Переходноклеточная метаплазия	8052/0	Лейомиома	8890/0
Опухоли железистого эпителия и предопухолевые поражения		Раβδοмиома	8900/0
		Другие	

Аденокарцинома in situ	8140/2	Злокачественные опухоли	
Аденокарцинома	8140/3	Лейомиосаркома	8890/3
Эндоцервикальная аденокарцинома	8140/3	Рабдомиосаркома	8910/3
Муцинозная неспецифическая	8480/3	Альвеолярная мягкотканая саркома	9581/3
Желудочного типа	8482/3	Ангиоисаркома мягких тканей	9120/3
Кишечного типа	8144/3	Злокачественная опухоль оболочек периферического нервного ствола	9540/3
Перстневидно-клеточного типа	8490/3		
Железисто-ворсинчатая аденокарцинома	8263/3	Другие саркомы	
		Липосаркома	8850/3
Эндометриоидная аденокарцинома	8380/3	Недифференцированная эндоцервикальная саркома	8805/3
Светлоклеточная аденокарцинома	8310/3		
Серозная аденокарцинома	8441/3	Саркома Юинга	9364/3
Мезонефральная аденокарцинома	9110/3	Опухолеподобные поражения	
Аденокарцинома в сочетании с нейроэндокринным раком	8574/3	Постоперационный веретенчатый узел	
		Лимфомаподобные поражения	
Доброкачественные опухоли из железистого эпителия и опухолеподобные поражения		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
		Аденомиома	8932/0
Эндоцервикальный полип		Аденосаркома	8933/3
Папиллома Мюллера типа		Карциносаркома	8980/3
Наботовы кисты		Меланоцитарные опухоли	
Тоннельные кластеры		Голубой невус	8780/0
Микрогландулярная гиперплазия		Меланома	8720/3
Дольковая эндоцервикальная glandулярная гиперплазия		Герминоклеточные опухоли	
Диффузная ламинарная эндоцервикальная железистая гиперплазия		Опухоль желточного мешка	9071/3
		Лимфоидные и миелоидные опухоли	
		Лимфомы	
Мезонефральные остатки и гиперплазия		Миелоидные новообразования	
Реакция Ариа-Стелла		Вторичные опухоли	
Эндометриоз			

Примечания:

¹ Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

² Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³ Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

* Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2013 г.

25.3. Рак шейки матки.

25.3.1. Стадирование.

При раке шейки матки стадирование следует осуществлять согласно классификации TNM, также необходимо документировать стадию в рамках классификации FIGO. Классификация применима только для рака. Обязательным является подтверждение диагноза путем морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки.

Стадирование согласно классификации TNM основывается на корреляции различных диагностических возможностей (гинекологического обследования, данных методов диагностики и результатов гистологического исследования) и принимается мультидисциплинарным консилиумом.

Применяются следующие процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – гинекологический осмотр и методы диагностики,

категория N – гинекологический осмотр и методы диагностики,

категория M – гинекологический осмотр и методы диагностики.

Обязательным является использование МРТ таза для оценки локо-региональной распространенности опухоли и выбора лечебной тактики. Цистоскопия и ректоскопия

рассматриваются для верификации поражения смежных органов в случаях, подозрительных по данным МРТ или УЗИ на прорастание слизистой мочевого пузыря и прямой кишки.

ФДГ ПЭТ/КТ или КТ органов Грудной клетки, брюшной полости и таза является обязательным для оценки состояния лимфатических узлов и определения отдаленного метастазирования. У пациенток, которым планируется лечение химиолучевым методом, до начала лечения ФДГ ПЭТ/КТ является предпочтительным методом диагностики.

25.3.2. Классификации рака шейки матки (TNM, FIGO).

Анатомические области

Внутренняя часть (эндоцервикс) (С 53.0).

Наружная часть (экзоцервикс) (С 53.1).

25.3.3. TNM классификация (8-е издание, 2016 г.) и FIGO стадирование (2009 г.) (табл. 25.3)

T – первичная опухоль

Таблица 25.3

TNM и FIGO классификация

TNM категории		FIGO стадии	Определение
TX			Первичная опухоль не может быть оценена
T0			Первичная опухоль не определяется
Tis			Рак in situ (преинвазивный рак)
T1		I	Опухоль ограничена шейкой матки ^a
	T1a ^{bc}	IA	Инвазивный рак, диагностируемый только микроскопически. Стромальная инвазия с максимальной глубиной 5,0 мм от базальной мембраны эпителия и горизонтальное распространение на 7,0 мм или менее ^d
	T1a1	IA1	Стромальная инвазия глубиной 3,0 мм или менее и горизонтальное распространение 7,0 мм или менее
	T1a2	IA2	Стромальная инвазия глубиной более 3,0 мм, но не более 5,0 мм и горизонтальное распространение 7,0 мм или менее
	T1b	IB	Клинически определяемое поражение шейки матки или микроскопическое поражение более T1a/IA2
	T1b1	IB1	Клинически определяемая опухоль 4,0 см или менее в наибольшем измерении
	T1b2	IB2	Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении
T2		II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не переходит на стенку таза или нижнюю треть влагалища
	T2a	IIA	Опухоль без вовлечения параметриев
	T2a1	IIA1	Клинически определяемая опухоль 4,0 см или менее в наибольшем измерении
	T2a2	IIA2	Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении
	T2b	IIB	Опухоль с вовлечением параметрия
T3		III	Опухоль распространяется на стенку таза и/или на нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой
	T3a	IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища
	T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка
T4	T4a	IVA	Опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки ^e
		IVB	Отдаленные метастазы ^f

Примечания:

^a Распространение на тело матки не учитывается.

^b Глубину инвазии обозначают как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного эпителиального выроста до самой глубокой точки инвазии, независимо от того исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого.

^c Все макроскопические видимые поражения даже с поверхностной инвазией относят к T1b/IB.

^d Поражение сосудистых структур, венозных или лимфатических, не влияет на классифицирование, но должно быть отражено в гистологическом заключении, поскольку влияет на тактику лечения.

^e Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4. Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря и прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

^f Включая метастазы в паховых, поясничных лимфоузлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

Регионарные лимфатические узлы (N)

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, obturatorные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные. Поражение других лимфатических узлов, таких как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

N	– регионарные лимфатические узлы
NX	– Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	– Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	– Метастазы в регионарных лимфатических узлах (в классификации FIGO нет эквивалента)
M	– отдаленные метастазы
M0	– Нет отдаленных метастазов
M1	– Отдаленные метастазы (включая паховые лимфоузлы и внутрибрюшное распространение, кроме метастазов по брюшине таза). Не включаются метастазы во влагалище, по брюшине таза и в придатках
pTNM	патогистологическая классификация Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M
pN0	гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0. FIGO относит такие случаи к pNX

25.3.4. Группировка по стадиям (табл. 25.4)

Таблица 25.4

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0*	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IA1	T1a1	N0	M0
Стадия IA2	T1a2	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IB1	T1b1	N0	M0
Стадия IB2	T1b2	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIA1	T2a1	N0	M0
Стадия IIA2	T2a2	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b T1, T2, T3	Любой N N1	M0 M0
Стадия IVA	T4	Любой N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любой	M1

Примечание: FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

25.3.5. Прогностические факторы при раке шейки матки (табл. 25.5)

Таблица 25.5

Прогностические факторы при раке шейки матки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с организмом	Экзогенные
Основные	Одностороннее поражение в сравнении с двусторонним поражением Инвазия параметрия не достигает стенки таза в сравнении с инвазией до стенки таза Размер опухоли Лимфоваскулярная инвазия Положительные края отсечения	Иммуносупрессивные состояния (в т.ч. ВИЧ инфекция) Общее состояние Ожирение	Качество и доступность противоопухолевой терапии Подготовленный персонал Мультидисциплинарный подход
Дополнительные	Инвазия лимфо-васкулярного пространства Гистологический тип опухоли	Анемия во время лечения	Способность контролировать сопутствующие состояния
Новые и изучаемые	Факторы гипоксии опухоли VEGF, mEGFR, HIF-1a, COX-2, PAI-1 экспрессия, SCC-Ag и hsCRP для раннего выявления рецидива	Serum MyoDI гиперметилиция Персистенция ВПЧ-инфекции во время лечения	Адекватные лабораторные возможности для определения опухолевых маркеров

25.4. Диагностические мероприятия.

гинекологический осмотр, включающий бимануальное ректовагинальное обследование;

расширенная кольпоскопия шейки матки и вагиноскопия для изучения состояния слизистой влагалищных сводов при выборе метода лечения у пациенток Tis-T1a2 стадий;

цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса;

гистологическое исследование материала шейки матки после ножевой биопсии, конизации и ампутации шейки матки, а также слизистых цервикального канала и полости матки после диагностического curettage (при наличии клинических данных в пользу опухолевого поражения цервикального канала, а также при сомнении в исходной локализации опухоли – шейка или тело матки).

После гистологической верификации инвазивного рака шейки матки проводят диагностические мероприятия для определения распространенности опухолевого процесса:

УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;

УЗИ надключичных лимфоузлов (при наличии либо подозрении на метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов);

МРТ малого таза (кроме карциномы in situ) с включением на коронарных срезах зоны забрюшинных лимфатических узлов. При обнаружении патологических изменений в этой зоне – КТА органов брюшной полости или ФДГ ПЭТ/КТ.

Дополнительные методы:

цистоскопия (при наличии подозрения на вовлечение мочевого пузыря);

ректосигмоскопия (при наличии подозрения на вовлечение прямой кишки);

сцинтиграфия костей скелета (по показаниям);

лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

исследование на вирус гепатита С,

исследование на ВИЧ,

общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, электролиты, билирубин, глюкоза);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);
ЭКГ.

25.5. Общие принципы лечения.

Основными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, комбинированный и сочетанный лучевой. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии при раке шейки матки I и II стадий одинаковы.

Преимуществом хирургического лечения является возможность оценки состояния регионарных лимфатических узлов. Однако сочетание хирургического и лучевого методов лечения приводит к увеличению числа осложнений, поэтому при первичном планировании терапии следует избегать одновременного назначения операции и послеоперационного облучения. В связи с этим на дооперационном этапе в каждом конкретном случае следует максимально использовать весь диагностический комплекс, чтобы как можно точнее определить критерии онкологического риска и использовать хирургический метод как единственный только у пациенток, страдающих раком шейки матки низкого онкологического риска.

В мире на сегодняшний день используются две классификации радикальных гистерэктомий.

25.5.1. EORTC-классификация.

В 2007 г. Хирургический Комитет Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (GCG of the EORTC) одобрил приводимую ниже классификацию гистерэктомий. За основу была взята классификация, предложенная в 1974 г. Piver M., Rutledge F. и Smith J., которая была пересмотрена и адаптирована к клинической практике онкологических отделений Европы, что позволило стандартизировать операцию в рамках клинических протоколов EORTC.

Простая гистерэктомия (тип I), при которой мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, удаляется небольшой отрезок влагалищной манжетки. Данный тип применяется у пациенток раком шейки матки in situ, IA1 стадии без признаков лимфососудистой инвазии (LVSI-).

Модифицированная радикальная гистерэктомия (тип II) предполагает выделение мочеточников до места их впадения в мочевой пузырь, удаление медиальной половины параметрия, резекцию 1–2 см влагалищной манжетки. Данный тип используется при раке шейки матки IA1 стадии с лимфососудистой инвазией (LVSI+), IA2 стадии, IB1 стадии (при стромальной инвазии менее 1 см).

Радикальная гистерэктомия (тип III) предполагает удаление en bloc матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируются у места их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрии удаляются на всю ширину, максимально удаляются маточно-крестцовые связки. Этот тип применяется при IB1 и IIA1 стадии.

Расширенная радикальная гистерэктомия (тип IV). Отличается от типа III резекцией 3/4 влагалища и паравагинальной клетчатки. Мочеточник полностью выделяется из периуретеральных тканей, может пересекаться верхняя пузырная артерия. Используется редко при IIA2 стадии.

Частичная экзентерация (тип V). Вместе с маткой и параметриями удаляются терминальный отдел мочеточника и/или участок мочевого пузыря и/или толстой кишки (супралевавторно). Используется при центральных или изолированных рецидивах опухоли в малом тазу либо при неизлеченности опухоли после проведения лучевой, либо химиолучевой терапии.

Гистерэктомия II–V типов предполагает выполнение систематической тазовой лимфаденэктомии начиная от середины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и obturatorные лимфоузлы (минимум до уровня obturatorного нерва).

Удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистерэктомии. В репродуктивном возрасте рекомендуется сохранение придатков матки, возможна транспозиция яичников при необходимости проведения лучевой терапии, после 50 лет – тотальная гистерэктомия с билатеральной аднексэктомией.

Экзентерация может рассматриваться для первичных пациенток с IVA стадией заболевания, если опухоль не распространяется на стенку таза, особенно при наличии пузырно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища.

25.5.2. Классификация D. Querleu и C.P. Morrow.

В 2008 г. D. Querleu и C.P. Morrow предложили новую классификацию радикальных гистерэктомий, в которой приняли во внимание осложнения, в особенности дисфункцию мочевого пузыря, выделив отдельно нервосберегающие гистерэктомии. В 2017 г. данная классификация была одобрена ESGO-ESTRO-ESP консенсусом и включена в Европейские алгоритмы лечения рака шейки матки.

Гистерэктомия тип А – подобна простой гистерэктомии с минимальной резекцией парацервикса.

Гистерэктомия тип В – проксимальная резекция пузырно-маточных связок и маточно-крестцовых связок, мочеточник туннелируется и парацервикс резецируется на уровне мочеточникового туннеля:

В1: пересечение парацервикса на уровне мочеточника,

В2: дополнительное удаление латеральных парацервикальных лимфоузлов (медиальнее obturatorного нерва).

Гистерэктомия тип С – резекция пузырно-маточных связок у стенки мочевого пузыря и маточно-крестцовых связок у стенки прямой кишки, полная мобилизация мочеточника, диссекция парацервикса на стыке со внутренними подвздошными сосудами:

С1: нерво-сберегающая,

С2: без сохранения нервов вегетативной нервной системы.

Гистерэктомия тип D – латеральная расширенная резекция:

D1: параметрэктомия до стенки таза с резекцией гипогастральных сосудов и выделением седалищных нервных корешков,

D2: D1 + резекция прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур.

Типу I по классификации Piver M. et al. соответствует тип А по классификации D. Querleu и C.P. Morrow, типу II – тип В, типу III – тип С, типу IV – тип D, аналога типа V в классификации D. Querleu и C.P. Morrow не представлено.

25.5.3. Лечение рака шейки матки in situ.

Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, необходимости сохранения репродуктивной функции и общесоматического состояния.

Хирургическое лечение преинвазивного рака включает:

конизацию (электроконизация, радиоволновая),

ножевую ампутацию шейки матки,

простую гистерэктомию (I тип).

Поскольку ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции и позволяет получить наиболее полную и неизменную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки, в сомнительных случаях ей отдается предпочтение.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяженность поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли и состояние краев отсечения.

Простая гистерэктомия (тип I) показана при:

технических препятствиях к проведению органосохраняющей операции: сглаженные влагалищные своды и атрофичная шейка матки у женщин в постменопаузе, Грубая рубцовая деформация шейки с вовлечением влагалищных сводов,

атипическая кольпоскопическая картина слизистой влагалищных сводов, при сочетании опухоли с миомой матки, кистой яичников, аденомиозом, при отсутствии необходимости в сохранении репродуктивной функции, локализация рака *in situ* в слизистой цервикального канала, при рецидиве рака *in situ* и отсутствии условий для реконизации, у пациенток, завершивших репродуктивную функцию.

При выполнении гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста яичники сохраняют, однако необходимо удаление маточных труб.

При абсолютных противопоказаниях к операции либо отказе пациентки от хирургического вмешательства проводится внутриволостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50–55 Гр в точке А.

25.5.4. Лечение рака шейки матки IA стадии.

При раке шейки матки IA1 стадии с отсутствием лимфососудистой инвазии (LVSL-) выполняют простую гистерэктомию (I тип) с сохранением яичников у женщин репродуктивного возраста.

При необходимости сохранения репродуктивной функции или при наличии общесоматических противопоказаний к операции допустима конизация либо ампутация шейки матки.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяженность поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли и состояние краев отсечения.

В случае обнаружения по результатам гистологического исследования в конусе шейки матки большей степени распространения опухоли данная операция носит диагностический характер и радикальное хирургическое вмешательство выполняется через 3–4 недели.

При наличии абсолютных противопоказаний к операции либо отказе от хирургического вмешательства при раке шейки матки IA1 стадии без признаков LVSL- проводится внутриволостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50–55 Гр в точке А.

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), при IA2 стадии, а также при наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса стандартной опцией является выполнение гистерэктомии II типа.

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), при IA2 стадии, а также при наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса у пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, целесообразно выполнение радикальной трахелэктомии (абдоминальная/лапароскопическая).

При наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению при IA1(LVSL+)–IA2 стадиях проводится сочетанная лучевая терапия (см. раздел 25.5.6).

25.5.5. Лечение рака шейки матки IB1 и ПА1 стадии.

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1/ПА1 стадий предполагает выполнение радикальной гистерэктомии (тип III).

У молодых пациенток возможно сохранение яичников и их транспозиция при необходимости проведения послеоперационной лучевой терапии.

У пациенток репродуктивного возраста при раке шейки матки IB1 стадии с размером опухоли не более 2,0 см в наибольшем измерении, желающих сохранить фертильность, целесообразно выполнение радикальной трахелэктомии (абдоминальная/лапароскопическая).

При наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от операции у данной категории пациенток проводится сочетанная лучевая терапия (см. раздел 25.5.6).

В послеоперационном периоде необходимость проведения и вид дополнительного лечения должны быть определены после оценки Группы онкологического риска.

Критерии Группы промежуточного онкологического риска:
опухолевые эмболы в лимфатических и венозных капиллярах,
глубокая инвазия стромы (>1/3 толщины шейки матки),
низкая степень дифференцировки опухоли (G3),
размеры опухоли равны или более 3 см.

При сочетании минимум двух из вышеперечисленных признаков показано проведение курса послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

Критерии Группы высокого онкологического риска:
метастазы в тазовых лимфатических узлах,
наличие опухолевых клеток по краю резекции,
близость края резекции к опухоли (неуверенность в радикальности операции),
распространение на параметрий.

При наличии хотя бы одного фактора в послеоперационном периоде показано проведение одновременной химиолучевой терапии.

Рак шейки матки IB1 и IIA1 стадии с отсутствием факторов промежуточного и высокого риска относят к низкому риску и адьювантное лечение не проводят.

При аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке шейки матки низкого и промежуточного риска показано проведение послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

Послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования осуществляется с захватом культуры влагалища в режиме традиционного фракционирования дозы РОД 1,8–2 Гр до СОД 44–45 Гр на высокоэнергетических ускорителях с использованием конформной (3D, IMRT) техники облучения.

При обнаружении метастатического поражения лимфатических узлов общей подвздошной Группы дополнительному облучению подвергается зона забрюшинных лимфатических узлов до СОД 44 Гр.

При проведении одновременной химиолучевой терапии в послеоперационном периоде радиосенсибилизация проводится по схеме, применяемой при лечении местнораспространенного рака шейки матки, которая указана в разделе 25.5.6.

25.5.6. Лечение рака шейки матки IB2–IVA стадий.

При IB2–IVA стадиях наибольшее применение имеет одновременная химиолучевая терапия.

Облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного фракционирования дозы: РОД 1,8–2 Гр до СОД 44–50,4 Гр, предпочтительно на высокоэнергетических ускорителях с использованием конформной (3D, IMRT) техники облучения.

Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных лимфоузлов и/или парааортальных лимфоузлов проводится одновременное облучение малого таза и зоны парааортальных лимфоузлов: РОД 1,8–2 Гр, СОД 44–50 Гр. Также может использоваться boost на оставшийся конгломерат пораженных лимфоузлов: РОД 1,8–2 Гр, до СОД 10 Гр.

Внутриполостная брахитерапия присоединяется без перерыва в лечении после завершения наружного дистанционного облучения.

Схемы облучения:

1 схема: ДЛТ: РОД 1,8 Гр СОД 45 Гр или РОД 2 Гр СОД 44 Гр.

Брахитерапия: РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 30 Гр (6 фракций) либо РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 28 Гр (4 фракции) при проведении комбинированной внутриполостной/внутрирктаневой брахитерапии.

2 схема: ДЛТ: РОД 1,8 Гр СОД 50,4 Гр или РОД 2 Гр СОД 50 Гр. Брахитерапия: РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20–25 Гр (4–5 фракций) либо РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 28 Гр (4 фракции) при проведении комбинированной внутриполостной/внутрирктаневой брахитерапии.

Дозовое ограничение на мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку не более 70 % от дозы на точке А.

После 44 Гр возможно использование центрального блока из многолепесткового коллиматора для снижения дозы в мочевом пузыре и прямой кишке.

В случае сочетания рака шейки матки с опухолями яичников, осумкованным гидросальпингсом и др. на первом этапе лечения рекомендуется выполнение хирургического вмешательства по удалению данных образований, предпочтительно малоинвазивным (лапароскопическим) доступом, с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной методике.

Пациенткам, страдающим раком шейки матки, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии непрерывным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли, общего состояния организма или в случае возникновения ранних лучевых реакций, возможно в процессе проведения сочетанной лучевой терапии осуществить перерыв в 2–3 недели для коррекции возникших токсических реакций и нормализации общего состояния.

Пациенткам IB2–IVA стадий при радикальном курсе сочетанной лучевой терапии показано одновременное введение химиотерапии с целью радиосенсибилизации. Цисплатин назначается в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю на фоне проведения дистанционной лучевой терапии (минимум 4 введения, максимум – 6).

В настоящее время данные по токсичности одновременной химиолучевой терапии, ассоциированной с применением расширенных полей облучения, малочисленны. Тем не менее для снижения токсичности при использовании расширенных полей облучения дозу цисплатина следует редуцировать до 20–25 мг/м² и планировать 4–6 введений с ритмом одно введение один раз в неделю.

Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться в течение 6–7 недель, увеличение продолжительности лечения снижает выживаемость пациенток.

При стадии IVA возможно выполнение тазовой экзентерации на первом этапе, особенно при наличии пузырного или прямокишечного свища, что однако не является противопоказанием к проведению химиолучевой терапии по радикальной программе.

25.5.7. Лечение рака шейки матки IVB стадии.

Для пациенток с отдаленными метастазами вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия (см. раздел 25.5.8). Вопрос о лучевой терапии отдельных метастатических очагов или облучение малого таза (при ответе на химиотерапию) рассматривается индивидуально. При метастазах в парааортальных лимфоузлах возможно проведение сочетанной химиолучевой терапии с использованием расширенных полей облучения.

25.5.8. Лечение рецидивов и прогрессирования заболевания.

Стандартных методов лечения данной категории пациенток не существует. Выбор метода лечения зависит от состояния пациентки, локализации рецидива и/или метастазов, характера диссеминации и ранее проведенного лечения.

При наличии небольшой рецидивной опухоли (менее 2 см в диаметре), не распространяющейся за пределы шейки матки, после лучевой терапии возможно выполнение гистерэктомии, хотя частота осложнений при этом высокая.

При возникновении рецидива после лучевой терапии, вовлекающего мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящего на стенку таза, при отсутствии отдаленных метастазов и диссеминации, возможно выполнение экзентерации таза.

При наличии триады симптомов, включающей односторонний отек конечности, ишалгию и блок мочеточника в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, не подлежащий хирургическому лечению. Таким пациентам показано паллиативное лечение.

При возникновении рецидивов в тазу после хирургического лечения возможно проведение лучевой терапии или химиолучевого лечения. Используются индивидуальные схемы лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения по паллиативной программе.

Химиотерапия назначается при хирургически нерезектабельных, удаленных частично (R1, R2), метастатических и рецидивных опухолях как паллиативное лечение.

При прогрессировании заболевания после химиолучевой терапии следует отдать предпочтение комбинированным химиотерапевтическим режимам как более эффективным.

25.5.9. Химиотерапия рака шейки матки.

Доказаны преимущества комбинированных режимов по сравнению с монокимиотерапией. Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Химиотерапия I линии:

цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 4 г/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов, каждые 3 нед.;

паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в 1-й день, каждые 3 нед. (при наличии в анамнезе лучевой терапии области малого таза начальные дозы препарата могут быть редуцированы до 60 мг/м² для цисплатина и до 150 мг/м² для паклитаксела; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных); к схеме может быть добавлен бевацизумаб 15 мг/кг в/в;

паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.; к схеме может быть добавлен бевацизумаб 15 мг/кг в/в;

ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия (+1 месна 5 г/м²) в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;

цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.;

цисплатин 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + иринотекан 60 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.

Химиотерапия (монорежимы) II линии:*

иринотекан 125 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;

гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;

доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;

капецитабин 2500 мг/м² в/в в 1–14-й дни, каждые 3 нед.

* При поздних рецидивах (>6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение химиотерапии I линии.

25.5.10. Лечение по стадиям (табл. 25.6)

Таблица 25.6

Лечение по стадиям

Стадия	Лечение
Рак in situ, стадия IA1 (LVSL-)	конизация, ампутация шейки матки, гистерэктомия (тип I); внутриполостная брахитерапия ¹
Стадия IA1 (LVSL+)/IA2	гистерэктомия (тип II); сочетанная лучевая терапия ¹ ; радикальная трахелэктомия ²
Стадия IB1/IIA1	гистерэктомия (тип III) при низком риске + послеоперационная дистанционная лучевая терапия при промежуточном риске; + послеоперационная химиолучевая терапия при высоком риске; сочетанная лучевая терапия ¹ ; радикальная трахелэктомия при размере опухоли ≤2,0 см ²
Стадия IB2-IVA	химиолучевая терапия; при наличии метастазов в общих подвздошных лимфоузлах показано облучение парааортальных лимфоузлов
Стадия IVB и рецидивы	паллиативная лучевая терапия; паллиативная химиолучевая терапия;

	паллиативная химиотерапия; паллиативное и симптоматическое лечение; гистерэктомия (при центральном рецидиве <2 см) экзентерация таза (если нет распространения на стенку таза)
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примечание:

¹ при общесоматических противопоказаниях к операции и отказе от операции;

² при желании сохранить фертильность.

25.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Объем обследования:

клиническое обследование;

ректовагинальное гинекологическое исследование;

лабораторное обследование;

цитологическое исследование материала из культуры влагалища или шейки матки (экто- и эндоцервикса);

МРТ малого таза через 3 мес. после завершения лучевой терапии для оценки излеченности опухоли, ФДГ ПЭТ/КТ через 6 мес. после завершения лучевой терапии, далее МРТ малого таза, КТ ОБП и ОГК или ФДГ ПЭТ/КТ индивидуализировано в зависимости от клинической ситуации в подозрительных на рецидив или прогрессирование случаях;

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки (по показаниям);

УЗИ органов брюшной полости и малого таза (по показаниям).

Режим наблюдения:

первые 2 года – 1 раз в 3 мес.;

третий – 1 раз в 4 мес.;

четвертый и пятый годы – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

ГЛАВА 26

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ТЕЛА МАТКИ (С54)

Злокачественные новообразования тела матки в зависимости от гистологического типа делятся на эпителиальные опухоли (рак), саркомы и смешанные опухоли, а также метастатические.

Основные статистические показатели С54 в Беларуси (таблица 26.1)

Таблица 26.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1 755	2 063
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	34,6	40,6
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	71,6	78,4
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	12,7	7,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,6	9,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	4,1	4,8
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	7,5	8,0
Умерло от злокачественных новообразований	331	361
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	6,5	7,1

Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	18,8	17,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	17 346	20 445
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	63,6	62,1

26.1. Классификация ВОЗ опухолей тела матки^{1,2,3} (2014).

Эпителиальные опухоли и предшественники		Лейомиосаркома	8890/3
Предшественники		Эпителиоидная лейомиосаркома	8891/3
Гиперплазия без атипии		Миксоидная лейомиосаркома	8896/3
Атипическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия	8380/2*		
Эндометриальные карциномы		Эндометриальные стромальные и родственные опухоли	
Эндометриоидная карцинома	8389/3	Эндометриальный стромальный узел	8930/0
с плоскоклеточной дифференцировкой	8570/3	Низкозлокачественная эндометриальная стромальная саркома	8931/3
виллогландулярная	8263/3	Высокозлокачественная эндометриальная стромальная саркома	8930/3
секреторная	8382/3	Недифференцированная саркома матки	8805/3
Муцинозная карцинома	8489/3	Опухоль матки, напоминающая опухоль стромы полового тяжа яичника	8590/1*
Серозная эндометриальная интраэпителиальная карцинома	8441/2*	Смешанные мезенхимальные опухоли	
Серозная карцинома	8441/3	Рабдомиосаркома	8900/3
Светлоклеточная карцинома	8310/3	Периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль (PEComa)	
Нейроэндокринные опухоли		Доброкачественная PEComa	8714/0*
Низкозлокачественная нейроэндокринная опухоль		Злокачественная PEComa	8714/3*
Карциноид	8240/3		
Высокозлокачественная нейроэндокринная карцинома		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома	8041/3	Аденомиома	8932/0
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8013/3	Атипическая полипоидная аденомиома	8932/0
Смешанно-клеточная аденокарцинома	8323/3	Аденофиброма	9013/0
Недифференцированная карцинома	8020/3	Аденосаркома	8933/3
Дедифференцированная карцинома		Карциносаркома	8980/3
Мезенхимальные опухоли		Смешанные опухоли	
Лейомиома	8890/0	Аденоматоидная опухоль	9054/0
Клеточная лейомиома	8892/0	Нейроэктодермальная опухоль	
Лейомиома с причудливыми клетками	8893/0	Герминоклеточная опухоль	
Митотически активная лейомиома	8890/0		
Отечная лейомиома	8890/0	Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Апоплектическая лейомиома	8890/0	Лимфомы	
Липоматозная лейомиома (липолейомиома)	8890/0	Миелоидные неоплазмы	
Эпителиоидная лейомиома	8891/0		
Миксоидная лейомиома	8896/0*	Вторичные опухоли	
Расслаивающая лейомиома	8890/0		
Диффузный лейомиоматоз	8890/1		
Внутривенозный лейомиоматоз	8890/1		
Метастатическая лейомиома	8898/1		
Гладкомышечная опухоль неопределенного злокачественного потенциала	8897/1		

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

²Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

* Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2012 г.

Эндометриоидные карциномы эндометрия встречаются часто и составляют 70–80 % от общего числа злокачественных опухолей тела матки. Различаются по вариантам и степени дифференцировки.

Муцинозная карцинома – эндометриальная карцинома, содержащая более 50 % муцинозных клеток, составляющая 1–9 % от всех эндометриальных неоплазм.

Серозная карцинома – агрессивная форма эндометриальных карцином, относится ко II типу рака эндометрия, составляющая 4–10 % от их общего числа, и похожа на серозную карциному яичников и фаллопиевых труб. Обычно определяются распространенные формы болезни у пожилых женщин.

Светлоклеточная карцинома напоминает таковую при раке шейки матки, влагалища, яичников, также относится ко II типу рака эндометрия и составляет 2,0 %. Как и серозная карцинома, встречается в пожилом возрасте и имеет плохой прогноз вследствие склонности к раннему имплантационному метастазированию по серозным оболочкам брюшной полости.

Нейроэндокринные опухоли – Группа неоплазм, имеющих морфологически нейроэндокринный фенотип, составляют менее 1 % эндометриальных карцином.

Смешанно-клеточная аденокарцинома устанавливается по материалу гистерэктомии, если в опухоли выделяется два и более гистологических типа эндометриальной карциномы. Чаще представлена эндометриоидной и серозной карциномой, причем доля второго компонента должна быть не менее 5 %.

Недифференцированная карцинома – это злокачественная эпителиальная неоплазма без дифференцировки.

Дедифференцированная карцинома состоит из двух типов опухоли, один из которых представлен недифференцированной карциномой, второй – эндометриоидной карциномой G1-2.

Лейомиомы – доброкачественные гладкомышечные опухоли различных морфологических вариантов.

Внутривенный лейомиоматоз характеризуется наличием доброкачественной гладкомышечной ткани в сосудистом пространстве вне Границ лейомиомы, свободноплавающей внутри просвета или прилежащей к стенке сосуда.

Диффузный лейомиоматоз представлен неисчислимыми гиперклеточными опухолевыми узлами, сливающимися друг с другом и гладкой мускулатурой миометрия.

Метастатическая лейомиома напоминает типичную лейомиому, которую находят в легких у женщин с типичной лейомиомой матки в анамнезе.

Гладкомышечная опухоль неопределенного злокачественного потенциала – гладкомышечная опухоль с особенностями, исключающими однозначный диагноз лейомиосаркомы, но которая не отвечает критериям для лейомиомы и ее вариантов, а также вызывает настороженность, что новообразование может приобрести злокачественный потенциал.

Лейомиосаркомы – злокачественные гладкомышечные опухоли, морфологически представленные веретенноклеточным, иногда эпителиоидноклеточным или миксоидным компонентом.

Низкозлокачественная эндометриальная стромальная саркома представлена опухолью, состоящей из клеток, напоминающих стромальные клетки пролиферативной фазы эндометрия с инфильтративным ростом в миометрий и/или лимфососудистое пространство.

Высокозлокачественная эндометриальная стромальная саркома представлена стромальным высокозлокачественным круглоклеточным компонентом иногда в ассоциации с низкозлокачественным веретенноклеточным, наиболее часто в виде фибромиксоидного компонента.

Недифференцированная саркома – опухоль, возникающая в эндометрии или миометрии, не имеющая сходства со стромой пролиферативной фазы эндометрия, обладающая высокозлокачественными цитологическими особенностями без определения специфических типов дифференциации.

Опухоль матки, напоминающая опухоль стромы полового тяжа яичника – опухоль без компонента узнаваемой стромы эндометрия.

Рабдомиосаркома – злокачественная, гетерологичная, мезенхимальная опухоль с признаками скелетно-мышечной дифференцировки.

Периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (PEComa) – мезенхимальные опухоли, представленные светлыми эозинофильными эпителиоидными клетками, зернистой цитоплазмой, содержащими пигменты и гладкомышечной дифференцировкой. Как полагают, происходит из периваскулярной эпителиоидной клетки.

Аденомиома – доброкачественная опухоль, состоящая из переменного числа эндометриальных желез, эндометриальной стромы в окружении гладких мышц.

Атипичная полипоидная аденомиома – полипоидное поражение состоит из желез с цитологической атипией в фиброзно-мышечной строме.

Аденофиброма состоит из мюллерового эпителия и стромы, оба компонента является доброкачественными.

Аденосаркома (мюллерова аденосаркома) – смешанная эпителиальная и мезенхимальная опухоль, в которой эпителиальный компонент доброкачественный или атипичный, а стромальный имеет низкую степень злокачественности.

Карциносаркома (злокачественная смешанная мюллерова опухоль) – опухоль высокой степени злокачественности, представляет собой метастатический рак, поэтому стадируется как эндометриальные карциномы. При этом для постановки диагноза необходимо наличие высокозлокачественного эпителиального и мезенхимального компонентов.

Аденоматоидные опухоли – доброкачественные опухоли мезотелиального происхождения.

Нейроэктодермальные опухоли – злокачественные опухоли периферического или центрального нейроэктодермального происхождения.

Герминоклеточные опухоли, такие как тератомы или опухоли желточного мешка, могут развиваться в эндометрии самостоятельно или быть связаны с эндометриоидной карциномой.

Лимфомы – злокачественные новообразования, состоящие из лимфоидных клеток.

Миелоидные неоплазмы – злокачественные новообразования гематопоетического происхождения, в том числе миелоидные лейкозы и миелоидные саркомы, характеризующиеся массивным поражением, состоящим из примитивных миелоидных клеток.

26.2. Рак эндометрия, карциносаркома (С 54.0, 54.1, 54.3).

Рак эндометрия представляет серьезную проблему в связи с наблюдаемым ростом заболеваемости во многих странах мира, включая Республику Беларусь. Рак тела матки является самой частой злокачественной опухолью женских половых органов.

26.2.1. Анатомические области:

Перешеек матки (С54.0)

Эндометрий (С54.1)

Дно матки (С54.3)

26.2.2. Классификации FIGO и TNM (2016).

Определение категорий TNM соответствуют стадиям по классификации FIGO, при условии, что имеется гистологическая верификация диагноза.

Классификация применяется для рака эндометрия и карциносарком. Необходима морфологическая верификация с подразделением на гистотипы и степень дифференцировки карцином. Диагноз должен быть основан на исследовании эндометриального биоптата.

Стадии по FIGO основаны на хирургическом стадировании (TNM стадии базируются на клинической и/или патологической классификации).

Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для рака эндометрия являются тазовые (гипогастральные [обтураторные, внутренние подвздошные], общие подвздошные, наружные подвздошные, параметральные и сакральные) и парааортальные. Поражение других внутрибрюшных лимфоузлов, а также надключичных и паховых классифицируется как отдаленные метастазы.

26.2.2.1. T – первичная опухоль (табл. 26.2).

26.2.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1 – метастазы в регионарных тазовых лимфоузлах

N2 – метастазы в регионарных парааортальных лимфоузлах с/без метастазов в тазовых лимфоузлах

26.2.2.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы (исключая метастазы во влагалище, по брюшине таза или придатках матки, включая метастазы в паховых лимфоузлах, а также внутрибрюшных лимфоузлах, кроме парааортальных или тазовых лимфоузлов)

26.2.2.4. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

26.2.2.5. G – гистологическая дифференцировка.

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак.

26.2.2.6. Резюме (табл. 26.2).

Таблица 26.2

TNM	FIGO	
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I ¹	Опухоль в пределах тела матки
T1a	IA ¹	Опухоль ограничена эндометрием или прорастает до половины миометрия
T1b	IB	Опухоль прорастает миометрий наполовину или более
T2	II	Опухоль поражает строму шейки матки, но не распространяется за пределы матки
T3 и/или N1	III	Локальное и/или регионарное распространение, как указано ниже
T3a	IIIA	Серозная оболочка/придатки матки (непосредственное распространение или метастазы) ²
T3b	IIIB	Влагалище/параметрий (непосредственное распространение или метастазы)
N1, N2	IIIC	Метастазы в тазовых или парааортальных лимфоузлах
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфоузлах
N2	IIIC2	Метастазы в парааортальных лимфоузлах с или без метастазов в тазовых лимфоузлах
T4	IVA	Слизистая оболочка мочевого пузыря/кишки ³
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Примечания:

¹ Вовлечение эндцервикальных желез относят к I стадии.

² На стадию не влияет наличие положительной цитологии, о ней следует сообщать отдельно.

³ Наличие буллезного отека не является достаточным доказательством, чтобы классифицировать опухоль как T4.

26.2.2.7. Группировка по стадиям (таблица 26.3).

Таблица 26.3

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1, T2, T3	N1, N2	M0
Стадия IIIC1	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IIIC2	T1, T2, T3	N2	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

26.2.2.8. Факторы прогноза рака эндометрия¹ (таблица 26.4).

Таблица 26.4

Факторы прогноза рака эндометрия

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с организмом	Экзогенные факторы
Основные	Глубина инвазии в миометрий Степень дифференцировки Морфологический тип опухоли Лимфососудистая инвазия		Послеоперационное лечение
Дополнительные	Метастазы в лимфатических узлах Локализация отдаленных метастазов	Возраст Объективный статус Расовая принадлежность Сопутствующие заболевания	Объем операции Послеоперационное лечение
Новые и изучаемые	Молекулярный профиль опухоли		

Примечание.

¹ UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

26.2.3. Диагностические мероприятия.

26.2.3.1. Основные диагностические мероприятия:

гинекологический осмотр, ректовагинальное исследование;

трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ с оценкой: состояния эндометрия, локализации опухоли, размеров опухоли, глубины инвазии опухоли в миометрий, наличие/отсутствие перехода опухоли на шейку матки, состояния придатков, тазовых лимфоузлов, наличие/отсутствие метастазов в тазу;

УЗИ брюшной полости, сальника, парааортальных лимфатических узлов;

гистероскопия с прицельной биопсией («золотой» стандарт диагностики рака эндометрия) или раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки и цервикального канала;

гистологическое исследование полученного при биопсии или выскабливании материала с оценкой: морфологического типа опухоли, степени злокачественности;

МРТ таза (в трудных случаях для оценки глубины инвазии опухоли в миометрий, перехода на строму шейки матки);

КТА ОГК, ОБП, ОМТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ (при распространенном раке эндометрия для оценки возможностей лечения, при рецидивах рака эндометрия);

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;

консультация терапевта;

ЭКГ.

26.2.3.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

трансректальное УЗИ;

цистоскопия;

экскреторная урография;

ректосигмоскопия;

колоноскопия;

гастроскопия;

сцинтиграфия скелета (при подозрении на метастазы в костях);

доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;

при наличии конкурирующей или сопутствующей патологии, консультация соответствующих специалистов.

26.2.3.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, билирубин, глюкоза; по показаниям – креатинин, ферменты печени);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, Д-димеры);

СА-125 (по показаниям).

26.2.4. Общие принципы лечения.

Основной метод лечения при раке эндометрия – хирургический, который по показаниям должен быть дополнен лучевой, химио- или гормонотерапией.

26.2.4.1. Хирургическое лечение и хирургическая терминология.

Операция при первичном раке эндометрия должна включать процедуру хирургического стадирования:

ревизию и пальпацию органов брюшной полости: печени, диафрагмы, сальника, поверхности брюшины с биопсией всех подозрительных очагов;

взятие смывов для цитологического исследования из полости таза и брюшной полости (при наличии асцитической жидкости изучается вся жидкость);

пальпацию и селективное удаление увеличенных тазовых и забрюшинных лимфоузлов;

тотальную гистерэктомию с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, изучение разреза удаленной матки для определения глубины инвазии, распространения опухоли и изучения яичников для исключения их метастатического поражения.

Типы операций при раке эндометрия:

Простая (экстрафасциальная) гистерэктомия тип I с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (открытая/лапароскопическая);

Простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

Простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпингооофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпингооофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпингооофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпингооофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

Циторедуктивные и комбинированные операции;

Паллиативные и симптоматические операции;

Операции при рецидивах рака эндометрия.

Гистерэктомия обеспечивает локальный противоопухолевый контроль, регионарные лимфаденэктомии обеспечивают регионарный контроль.

При простой гистерэктомии тип I мочеточники не выделяют, кардинальные связки пересекают в непосредственной близости к матке, влагалищную манжетку удаляют на протяжении 1–2 см.

При радикальной модифицированной гистерэктомии тип II осуществляют выделение мочеточников дистально от воронко-тазовой связки до мочевого пузыря. Мобилизацию параметриев выполняют кнутри от мочеточников, маточные сосуды пересекают на уровне мочеточников, в блок удаляемых тканей включают 2 см верхней трети влагалища. Эта операция включает также тазовую лимфаденэктомию.

При тазовой лимфаденэктомии удаляют общие, наружные, внутренние подвздошные и обтураторные лимфатические узлы от середины общих подвздошных артерий по их длине до паховых связок.

При забрюшинной инфрааортальной лимфаденэктомии удаляют забрюшинные лимфоузлы от уровня нижней брыжеечной артерии до середины общих подвздошных артерий по их длине (паракавальные, ретрокавальные, интераортокавальные, парааортальные, ретроаортальные).

При забрюшинной инфрааортальной лимфаденэктомии удаляют лимфоузлы от уровня почечных сосудов до бифуркации аорты (паракавальные, ретрокавальные, интераортокавальные, парааортальные, ретроаортальные).

При забрюшинной супрааортальной лимфаденэктомии удаляют забрюшинные лимфоузлы от уровня чревного ствола до бифуркации аорты (паракавальные, ретрокавальные, интераортокавальные, парааортальные, ретроаортальные).

Тотальная (тазовая и/или забрюшинная) лимфаденэктомия – удалены все регионарные лимфатические узлы.

Селективная лимфаденэктомия – удалены не все регионарные лимфоузлы, но число их более 10.

Биопсия – удалено 10 и менее лимфоузлов.

Надободочная оментэктомия – большой сальник мобилизован по ходу поперечной ободочной кишки и большой кривизны желудка и удален.

Подободочная оментэктомия – большой сальник мобилизован по ходу поперечной ободочной кишки и удален.

Циторедуктивные и комбинированные операции соответствуют таковым при раке яичников.

Операции при рецидивах рака эндометрия носят персонифицированный характер.

26.2.4.2. Лучевая терапия при раке эндометрия используется в виде брахитерапии (контактной) и/или дистанционной. Основное применение ЛТ: в виде послеоперационной адьювантной или лечебной, крайне редко в виде предоперационной (при IIIВ стадии), а также как самостоятельный метод лечения при наличии абсолютных противопоказаний к операции.

26.2.4.2.1. Брахитерапия применяется после операции в адьювантном режиме. Также брахитерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения, так и в рамках сочетанной ЛТ при наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

Послеоперационная эндовагинальная брахитерапия назначается в срок 4–6 недель после операции, проводится преимущественно амбулаторно. Цель брахитерапии – обеспечить локальный противоопухолевый контроль.

Послеоперационная эндовагинальная брахитерапия проводится на 2/3 или всю влагалищную трубку. Расчет дозы (точка нормировки дозы) проводится на 5 мм от слизистой влагалища.

Рекомендуемые режимы адьювантной послеоперационной высокодозной эндовагинальной брахитерапии:

РОД 8,5 Гр 1 раз в неделю, СОД 17 Гр (всего 2 сеанса амбулаторно);

РОД 7 Гр 1 раз в неделю, СОД 21 Гр (всего 3 сеанса амбулаторно).

26.2.4.2.2. Дистанционная ЛТ должна быть назначена в срок до 2-х месяцев после операции. Цель дистанционной лучевой терапии – обеспечить локо-регионарный противоопухолевый контроль.

Послеоперационную дистанционную лучевую терапию предпочтительно осуществлять на линейных ускорителях высоких энергий (4–23 МВ) с использованием конформной (3D, IMRT, VIMAT) техники облучения РОД 1,8–2 Гр, СОД 40–46 Гр. При наличии метастазов в тазовых л/узлах в объем облучения включаются и парааортальные лимфоузлы, РОД 2 Гр, СОД 44–50 Гр. Если была выполнена забрюшинная лимфодиссекция, то облучение парааортальной зоны не требуется.

26.2.4.2.3. Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе проводится при абсолютных противопоказаниях к операции.

Дистанционное облучение осуществляется тормозным излучением на высокоэнергетических ускорителях с использованием конформной (3D, IMRT, VIMAT) техники облучения на первичный опухолевый очаг и зону регионарных л/узлов. РОД 2 Гр, СОД 40–50 Гр, затем присоединяется внутриволостная брахитерапия, РОД 5–7 Гр 1 раз в неделю, СОД 20–30 Гр.

При невозможности проведения ДЛТ возможно проведение только внутриволостной высокодозной брахитерапии РОД 5–7 Гр, до СОД 60 Гр.

26.2.4.3. Химиотерапия

Химиотерапия применяется в рамках адьювантного или паллиативного лечения.

Схемы химиотерапии:

ПАКЛИТАКСЕЛ/КАРБОПЛАТИН

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день (вводится до введения карбоплатина);

карбоплатин АУС 5–6 в 1-й день.

Интервал между курсами 21 день, всего 4–6 курсов.

ДОКСОРУБИЦИН/КАРБОПЛАТИН

доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день;

карбоплатин АУС 5 в 1-й день.

Интервал между курсами 21 день, всего 4–6 курсов.

ДОКСОРУБИЦИН/ЦИПЛАТИН/ПАКЛИТАКСЕЛ

доксорубицин 45 мг/м² в 1-й день;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день;

паклитаксел 160 мг/м² во 2-й день;

ФИЛГРАСТИМ 5 мкг/кг с 3 по 12 дни.

Интервал между курсами 21 день.

ДОКСОРУБИЦИН/ЦИСПЛАТИН

доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день.

Интервалом между курсами 21 день.

ВИНОРЕЛЬБИН/ЭТОПОЗИД/ЦИСПЛАТИН

винорельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

этопозид 50 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни;

цисплатин 20 мг/м² 1-й, 2-й, 3-й дни.

Интервал между курсами 21 день.

26.2.4.4. Гормонотерапия

Гормонотерапия может быть эффективна у пациенток с распространенным и рецидивным раком эндометрия. Перед началом гормонотерапии целесообразно определить рецепторный статус опухоли. Гормонотерапия является предпочтительной системной терапией при положительном гормональном статусе при медленно прогрессирующей эндометриоидной карциноме G1-2.

При гормонотерапии используются:

медроксипрогестерона ацетат по 250–500 мг 1 раз в день внутрь ежедневно;

тамоксифен по 20 мг внутрь 2 раза в день до появления признаков прогрессирования опухолевого процесса;

26.2.4.5. При карциносаркомах применяются следующие схемы химиотерапии:

ИФОСФАМИД/ПАКЛИТАКСЕЛ

ифосфамид 1600 мг/м² в 1–3-й дни;

паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день;

месна 2000 мг/м² в течение 12 часов, начиная за 15 минут до введения ифосфамида;

ФИЛГРАСТИМ 5 мкг/кг подкожно с 4-го дня до достижения уровня нейтрофилов более 2*10⁹/л.

Интервал между курсами 21 день.

ИФОСФАМИД/ЦИСПЛАТИН

ифосфамид 1500 мг/м²;

цисплатин 20 мг/м² в 1–4 дни;

месна 2000 мг/м² в течение 12 часов, начиная за 15 минут до введения ифосфамида.

Интервал между курсами 21 день.

26.2.4.6. Лечение по стадиям

26.2.4.6.1. I стадия.

Рак эндометрия I стадии различается биологической агрессивностью опухолей и характеризуется разным прогнозом, в связи с чем его делят на Группы риска (табл. 26.5).

Таблица 26.5

Группы риска рака эндометрия I стадии¹

Стадия	Степень злокачественности		
	G1	G2	G3
IA стадия	Низкий	низкий	промежуточный
IB стадия	промежуточный	промежуточный	высокий

Примечание:

¹ указанное деление на Группы риска в зависимости от степени злокачественности и глубины инвазии опухоли касается эндометриоидной карциномы. Серозная, светлоклеточная, недифференцированная карцинома и карциносаркома при любой глубине инвазии относятся к высокому риску.

По данным белорусского канцер-регистра рак эндометрия низкого риска составляет 77 %, промежуточного – 19 % и высокого – 4 % от всей I стадии.

Оценка Группы риска должна начинаться до начала лечения по данным гистологического ответа биопсии или выскабливания (морфологический тип и степень дифференцировки опухоли) и предоперационных инструментальных методов диагностики (глубина инвазии в миометрий по УЗИ и/или МРТ). Полученные данные необходимы для определения объема хирургического вмешательства.

Во время операции после выполнения гистерэктомии в удаленном макропрепарате необходимо визуально установить глубину инвазии и наличие/отсутствие перехода опухоли на шейку матки. При трудностях визуальной интраоперационной оценки

указанных признаков оправдано срочное гистологическое исследование по замороженным срезам.

Хирургическое лечение в зависимости от Группы риска:

низкий риск – простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (открытая/лапароскопическая);

промежуточный риск – простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

высокий риск – простая гистерэктомия (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

В окончательном гистологическом ответе должны быть указаны прогностически значимые для назначения адъювантного лечения признаки:

морфологический тип опухоли, степень дифференцировки (злокачественности), глубина инвазии в миометрий, наличие/отсутствие лимфососудистой инвазии (LVSI), а также морфологический код согласно Классификации ВОЗ (см. выше п. 26.1).

На основании окончательного гистологического ответа определяются показания к назначению адъювантного лечения, в частности адъювантной внутривлагалищной брахитерапии.

Низкий риск:

IAG1-2 стадия без инвазии в миометрий – брахитерапия не показана;

IAG1 стадия с инвазией в миометрий, без лимфососудистой инвазии – брахитерапия не показана;

IAG1 стадия с инвазией в миометрий, с лимфососудистой инвазией – брахитерапия показана;

IAG2 стадия с инвазией в миометрий независимо от лимфососудистой инвазии – брахитерапия показана.

Промежуточный риск:

IAG3 и IBG1-2 стадия – брахитерапия показана.

Высокий риск:

IBG3 стадия эндометриоидная карцинома, IA-B стадия серозная, светлоклеточная, недифференцированная карцинома, карциносаркома – брахитерапия показана.

В тех случаях, когда при окончательном гистологическом ответе изменяется стадия, морфология или степень злокачественности опухоли в сторону ее увеличения, необходимо рассмотреть вопрос о выполнении повторной операции (тазовая лимфаденэктомия, параметрэктомия, оментэктомия) в соответствии с настоящими алгоритмами. Менее целесообразно назначение дистанционной лучевой терапии на малый таз.

В случаях, когда при промежуточном или высоком риске рака эндометрия к выполнению тазовой лимфаденэктомии имеются абсолютные противопоказания, в послеоперационном периоде вместо адъювантной брахитерапии назначают дистанционную ЛТ на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования в дозе 40–46 Гр.

При наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению допустимо проведение лучевой терапии как самостоятельного метода лечения в виде брахитерапии, дистанционной или сочетанной ЛТ до СОД 60 Гр, однако эффективность этого лечения намного ниже.

При первичном лечении пациенток с серозной, светлоклеточной, недифференцированной карциномой, карциносаркомой IA-B стадии и низкодифференцированной эндометриоидной карциномой IB стадии, то есть при раке эндометрия высокого риска I стадии назначают адъювантную химиотерапию. При карциносаркоме схемы химиотерапии отличаются от схем при карциномах (см. выше п. 26.2.4.5.). В послеоперационном периоде проводят 4 курса химиотерапии. Второй курс химиотерапии обычно совпадает с проведением брахитерапии.

26.2.4.6.2. II стадия.

При раке эндометрия II стадии лечение включает операцию и послеоперационную лучевую терапию.

Выполняют радикальную модифицированную гистерэктомию (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией с тазовой лимфаденэктомией. Удаляют тазовые лимфатические узлы, а затем матку с параметриями и верхней третью влагалища (этапность операции может быть изменена). В этом случае удаляют, кроме указанных выше, и параметральные лимфоузлы. При серозной, светлоклеточной, недифференцированной, а также низкодифференцированной эндометриоидной карциноме операцию следует дополнить оментэктомией.

Лучевой компонент комбинированного лечения описан выше. При выполнении тазовой лимфаденэктомии предпочтительней после операции проводить адьювантную брахитерапию. Если тазовые лимфоузлы в силу объективных причин удалены не были, то после операции следует назначить дистанционную лучевую терапию на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования в тазу.

Индивидуально, при невозможности осуществления радикальной операции в рамках комбинированного метода лечения из-за сопутствующей патологии (III–IV классы риска летальных осложнений по ASA) применяется простая гистерэктомия тип I с билатеральной сальпинго-оофорэктомией.

При серозной, светлоклеточной, недифференцированной и низкодифференцированной эндометриоидной карциноме и карциносаркоме назначают адьювантную химиотерапию.

26.2.4.6.3. III стадия.

При лечении пациенток, страдающих раком эндометрия III стадии, используют методы лечения, включающие операцию, послеоперационную лучевую терапию, химиотерапию, а при нерезектабельности опухоли или неоперабельности пациентки – сочетанную лучевую терапию.

IIIA стадии.

Хирургическое лечение выполняют в виде гистерэктомии (тип I–II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией и оментэктомией. В послеоперационном периоде назначают 2 курса химиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию до СОД 40–46, после которой назначают еще 4 курса полихимиотерапии.

IIIB стадия.

Возможность выполнения радикальной операции оценивают индивидуально в каждом случае. Как правило, на первом этапе проводится предоперационная дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и влагалище ежедневно РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 30–40 Гр. Через 3 недели после облучения выполняется хирургическое вмешательство (радикальная модифицированная гистерэктомию (тип II) с резекцией влагалища, с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией). В послеоперационном периоде проводится дистанционная ЛТ и по показаниям брахитерапия. Через 3 недели назначают химиотерапию. В некоторых случаях при поражении параметриев и отсутствии условий для выполнения радикальной операции допустимо начать лечение с 2–4 курсов химиотерапии. При наличии эффекта от химиотерапии – оперативное лечение. При отсутствии эффекта – решение вопроса о назначении лучевой терапии.

IIIC1 стадия.

Хирургическое лечение выполняют в объеме простой или радикальной модифицированной гистерэктомии (тип I–II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфодиссекцией. Необходимость выполнения забрюшинной лимфодиссекции при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах в настоящее время не доказана.

В послеоперационном периоде назначают 2 курса химиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию с помощью двухпольной методики РОД 2 Гр до СОД 40–46 Гр. Далее, если забрюшинная лимфаденэктомия не выполнялась, проводят

дистанционную лучевую терапию на парааортальную зону (от верхней Границы тазового поля до уровня XII Грудного позвонка) в РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 40–46 Гр. Если была выполнена забрюшинная лимфодиссекция, облучение парааортальной зоны не проводят. После лучевой терапии назначают еще 4 курса химиотерапии (интервал между курсами 21 день).

IIIc стадия.

Хирургическое лечение выполняют в объеме простой или радикальной модифицированной гистерэктомии (тип I–II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфодиссекцией.

В послеоперационном периоде назначают 2 курса химиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию на таз РОД 2 Гр до СОД 44–46 Гр и облучение парааортальной зоны (от верхней Границы тазового поля до уровня XII Грудного позвонка) в РОД 2Гр×5 фракций в неделю до СОД 44–46 Гр. Предпочтительней лучевую терапию на таз и парааортальную зону проводить одновременно. Если состояние пациентки не позволяет проводить лучевую терапию на две зоны одновременно, то облучение выполняют последовательно, сначала лучевую терапию на область таза, затем на забрюшинное пространство. После лучевой терапии назначают еще 4 курса химиотерапии (интервал между курсами 21 день).

При нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе пациент – IV класс летальных осложнений по ASA выполняется гистерэктомия тип I. В послеоперационном периоде проводится дистанционная лучевая терапия на ложе удаленного первичного очага и зоны регионарного метастазирования ежедневно РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 40–50 Гр. При наличии метастазов в подвздошных лимфоузлах, а также в случае невозможности удаления забрюшинных лимфоузлов, следует облучать парааортальную зону (от верхней Границы тазового поля до уровня XII Грудного позвонка) в РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 44–46 Гр. В случае удовлетворительного общего состояния пациентки предпочтительно одновременное облучение области таза и парааортальной зоны. Химиотерапия проводится в течение 6–8 циклов с интервалами в 21–28 дней по вышеописанным схемам.

26.2.4.6.4. IV стадия.

IVA стадия.

При данной стадии возможно радикальное лечение, выполняют циторедуктивные и комбинированные операции. В послеоперационном периоде назначают химиотерапию и дистанционную лучевую терапию, как при III стадии.

IVB стадия.

Лечение пациенток, страдающих раком тела матки IVB стадии, носит паллиативный характер. Используют индивидуальные схемы, включающие хирургическое, лучевое, гормональное и химиотерапевтическое воздействия. В плане хирургического лечения выполняют различные по объему циторедуктивные, паллиативные и симптоматические операции с целью: удалить основной массив опухоли, очаг инфекции, остановить или предотвратить возникающее кровотечение из полости матки. К ним относятся: тотальная гистерэктомия, субтотальная гистерэктомия, перевязка внутренних подвздошных артерий, селективная лимфаденэктомия опухолево измененных лимфатических узлов (паховых, парааортальных, подвздошных), операции при механической опухолевой кишечной непроходимости.

Может применяться паллиативная дистанционная лучевая терапия при местнораспространенном опухолевом процессе, кровотечении из опухоли и сопутствующей патологии до СОД 50 Гр.

Применяются различные схемы химиотерапии, гормонотерапии и химиогормонотерапии.

26.2.4.6.5. Прогрессирование (локо-регионарные рецидивы и отдаленные метастазы).

При прогрессировании опухолевого процесса четких стандартных схем терапии нет. Проводятся индивидуальные схемы лечения с паллиативной целью.

Изолированные рецидивы и метастазы в тазу, регионарных лимфоузлах, одиночные в легких, брюшной полости, печени, костях могут быть удалены либо проведена лучевая терапия до СОД 60 Гр. При множественных метастазах в случаях нечувствительности к консервативному специальному лечению пациентки, как правило, получают симптоматическое лечение.

26.2.4.6.6. Лечение по стадиям при раке эндометрия (таблица 26.6).

Таблица 26.6

Лечение по стадиям при раке эндометрия

Стадия	Лечение
0 стадия, рак in situ	Простая гистерэктомия (тип I) без придатков у менструирующих женщин, с придатками у женщин в постменопаузе
Низкий риск IAG1-2 стадия без инвазии в миометрий; IAG1 стадия с инвазией в миометрий без лимфососудистой инвазии	Простая гистерэктомия ¹ (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (открытая/лапароскопическая) – наблюдение
Низкий риск IAG1 стадия с инвазией в миометрий с лимфососудистой инвазией; IAG2 стадия с инвазией в миометрий	Простая гистерэктомия ¹ (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (открытая/лапароскопическая) + адьювантная внутривлагалищная брахитерапия – наблюдение
Промежуточный риск IAG3 стадия; IBG1-2 стадия	Простая гистерэктомия ¹ (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией ² (открытая/лапароскопическая) + адьювантная внутривлагалищная брахитерапия – наблюдение;
Высокий риск IBG3 стадия эндометриоидная карцинома; IA-B стадия серозная, светлоклеточная, недифференцированная карцинома, карциносаркома ³	Простая гистерэктомия ¹ (тип I) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией ² , оментэктомия (открытая/лапароскопическая) + адьювантная внутривлагалищная брахитерапия + химиотерапия – наблюдение
II стадия	Радикальная модифицированная гистерэктомия ¹ (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией ² (открытая/лапароскопическая) + адьювантная высокодозная внутривлагалищная брахитерапия – наблюдение
IIIA стадия	Гистерэктомия ¹ (тип I–II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия + дистанционная лучевая терапия + химиотерапия – наблюдение
IIIB стадия	(дистанционная лучевая терапия +) гистерэктомия ¹ тип I–II с резекцией влагалища, с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия + брахитерапия/дистанционная лучевая терапия + химиотерапия – наблюдение
IIIC1 стадия	Гистерэктомия ¹ тип I–II с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией± забрюшинная лимфаденэктомия ⁴ + дистанционная лучевая терапия на область таза ± лучевая терапия на парааортальную область + химиотерапия – наблюдение
IIIC2 стадия	Гистерэктомия ¹ тип I–II с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией+ дистанционная лучевая терапия на регионарные зоны + химиотерапия – наблюдение
IVA стадия.	Комбинированные операции при резектабельности опухоли + дистанционная лучевая терапия + химиотерапия – наблюдение При нерезектабельности – паллиативные и симптоматические операции, химиолучевое лечение, химиогормонотерапия – наблюдение

IVB стадия и рецидивы	Различные по объему циторедуктивные, паллиативные или симптоматические оперативные вмешательства; химиотерапия, гормонотерапия; лучевая терапия – наблюдение
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примечания:

¹ при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству (тяжелая конкурирующая патология) применяется лучевая терапия как самостоятельный метод лечения;

² если лимфаденэктомия не выполнена, вместо адьювантной брахитерапии назначается адьювантная дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования (отказ от лимфаденэктомии должен быть обоснован);

³ при карциносаркоме схемы химиотерапии отличаются;

⁴ если брюшинная лимфаденэктомия не выполнена, показано дополнительное облучение парааортальной зоны

26.2.5. Наблюдение, сроки и объем обследования.

26.2.5.1. Режим наблюдения:

первый и второй год – 1 раз в 3 месяца;

третий и четвертый год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем пожизненно – 1 раз в год.

26.2.5.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

лабораторное исследование;

гинекологический осмотр;

взятие мазков из влагалища для цитологического исследования;

УЗИ ОМТ, ОБП;

осмотр молочных желез (1 раз в год);

рентгенография органов Грудной клетки (1 раз в год);

при подозрении на рецидив КТА ОГК, ОБП и ОМТ или ФДГ ПЭТ/КТ.

По показаниям: другие методы уточняющей диагностики.

26.3. Лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, аденосаркома (кроме С 54.1).

В структуре злокачественных новообразований неэпителиальные опухоли составляют 3–5 %. Большинство из них имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Наиболее часто встречаются: карциносаркома – 40 %, лейомиосаркома – 40 % и эндометриальная стромальная саркома – 10–15 % случаев, на долю всех других видов сарком матки приходится 5–10 %.

26.3.1. Анатомические области

Шейка матки (С53)

Перешеек матки (С54.0)

Дно матки (С54.3)

26.3.2. Классификации FIGO и TNM (2016)

Классификация применяется для сарком матки, кроме карциносаркомы. Последняя классифицируется как рак эндометрия. Необходима морфологическая верификация с указанием гистотипа опухоли.

26.3.2.1. Гистологические типы опухоли:

эндометриальная стромальная саркома

лейомиосаркома

аденосаркома

26.3.2.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются тазовые (параметральные, гипогастральные [обтураторные, внутренние подвздошные], общие подвздошные, наружные подвздошные, сакральные) и парааортальные.

26.3.2.3. Лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома

26.3.2.4. Т – первичная опухоль (таблица 26.7)

Таблица 26.7

Классификации FIGO и TNM

TNM	Стадия	Локализация
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль 5 см или менее в наибольшем измерении
T1b	IB	Опухоль более 5 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Опухоль поражает придатки матки
T2b	IIB	Опухоль поражает другие ткани таза
T3	III	Опухоль поражает ткани брюшной полости
T3a	IIIA	Одна область
T3b	IIIB	Более одной области
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфоузлах
T4	IVA	Опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Симультанные опухоли тела матки и яичников/таза в ассоциации с эндометриозом яичников/таза следует классифицировать как независимые первичные новообразования.

26.3.2.5. Аденосаркома

26.3.2.6. Т – первичная опухоль (таблица 26.8)

Таблица 26.8

Классификации FIGO и TNM

TNM	Стадия	Локализация
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием/эндоцервиксом
T1b	IB	Опухоль поражает менее половины миометрия
T1c	IC	Опухоль поражает половину миометрия или более
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Опухоль поражает придатки матки
T2b	IIB	Опухоль поражает другие ткани таза
T3	III	Опухоль поражает ткани брюшной полости
T3a	IIIA	Одна область
T3b	IIIB	Более одной области
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфоузлах
T4	IVA	Опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Симультанные опухоли тела матки и яичников/таза в ассоциации с эндометриозом яичников/таза следует классифицировать как независимые первичные новообразования.

26.3.2.7. N – регионарные лимфатические узлы

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах

26.3.2.8. M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы (исключая придатки, ткани таза и брюшной полости)

26.3.2.9. Резюме (таблица 26.9)

T1	Матка
T2	В пределах таза
T3	Ткани брюшной полости
T4	Слизистая мочевого пузыря/ прямой кишки

26.3.2.10. Группировка по стадиям (таблица 26.10)

Таблица 26.10

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC ¹	T1c	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любой	M0
Стадия IVB	Любая T	Любой	M1

Примечание:

¹ стадия IC не применима к лейомиосаркоме и эндометриальной стромальной саркоме.**26.3.3. Диагностические мероприятия**

26.3.3.1. Основные диагностические мероприятия:

гинекологический осмотр;

трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ с оценкой: состояния матки, локализации опухоли, размеров опухоли, перехода опухоли на соседние структуры, состояния придатков, тазовых лимфоузлов, наличие/отсутствие метастазов в тазу;

УЗИ брюшной полости, сальника, парааортальных лимфатических узлов;

гистероскопия с прицельной биопсией, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки и цервикального канала;

гистологическое исследование полученного при биопсии или выскабливании материала с оценкой морфологического типа опухоли, если возможно;

МРТ таза;

КТА ОГК, ОБП, ОМТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ (при распространенном опухолевом процессе для оценки возможностей лечения, при рецидивах саркомы);

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;

консультация терапевта;

ЭКГ.

26.3.3.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

трансректальное УЗИ;

цистоскопия;

экскреторная урография;

ректосигмоскопия;

колоноскопия;

гастроскопия;

сцинтиграфия скелета (при подозрении на метастазы в костях);

доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;

при наличии конкурирующей или сопутствующей патологии, консультация соответствующих специалистов.

26.3.3.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, билирубин, глюкоза; по показаниям – креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, Д-димеры).

26.3.4. Общие принципы лечения.

26.3.4.1. Основным методом лечения пациенток с саркомами матки является хирургический в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией. Тазовая и/или забрюшинная лимфаденэктомия оправдана при метастатическом поражении указанных Групп лимфатических узлов или при прогностически неблагоприятном варианте саркомы.

Лечение начинается с операции всем пациенткам с целью уточнения стадии заболевания и при необходимости удаления основной массы опухоли (при распространенном опухолевом процессе) и метастатических очагов. При установлении диагноза саркомы матки после надвлагалищной ампутации матки, выполненной в гинекологическом стационаре необходима релапаротомия и удаление культи шейки матки. При установлении диагноза саркомы после выполнения консервативных хирургических вмешательств по поводу миомы показана повторная операция с выполнением гистерэктомии.

При лейомиосаркоме G3 выполняется радикальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией.

Лечение низкоккачественной эндометриальной стромальной саркомы и лейомиосаркомы G1-2 включает в себя операцию в объеме тотальной гистерэктомии, билатеральной сальпинго-оофорэктомии.

Учитывая рецептор-положительный гормональный статус эндометриальных стромальных сарком, органосохраняющие операции при данных опухолях не выполняются.

При высококачественной эндометриальной стромальной и недифференцированной саркоме следует выполнять операцию в объеме радикальной гистерэктомии, билатеральной сальпинго-оофорэктомии, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомией.

26.3.4.2. Адьювантное лечение:

26.3.4.2.1. Адьювантное лечение низкоккачественной эндометриальной стромальной саркомы:

I стадия – наблюдение;

II, III, IVA стадии – адьювантная дистанционная лучевая терапия на таз в стандартном режиме (в суммарной очаговой дозе 40–46 Гр), гормонотерапия;

IVB стадия – гормонотерапия, и (или) паллиативная лучевая терапия,

26.3.4.2.2. Адьювантное лечение лейомиосаркомы, высококачественной эндометриальной стромальной и недифференцированной сарком.

I стадия – наблюдение (при лейомиосаркоме G1-2)/лучевая терапия ± химиотерапия (при лейомиосаркоме G3);

II стадия – лучевая терапия + химиотерапия;

III стадии – лучевая терапия + химиотерапия;

IVA стадии – химиотерапия ± лучевая терапия;

IVB стадии – химиотерапия ± паллиативная лучевая терапия.

26.3.4.3. Лучевое лечение.

26.3.4.3.1. Послеоперационное облучение органов малого таза в дозах 44–46 Гр используется, как этап комбинированного лечения при эндометриальной стромальной саркоме. В случае наличия опухоли в крае отсечения может быть применена контактная лучевая терапия в виде эндовагинального облучения.

26.3.4.3.2. В самостоятельном варианте сочетанная лучевая терапия назначается при неоперабельности пациента в связи с наличием абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству. В этом случае дистанционная лучевая терапия – 44–50 Гр, брахитерапия – 25–30 Гр при разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю.

26.3.4.3.3. Послеоперационное облучение лейомиосарком тела матки из-за их низкой радиочувствительности малоэффективно, что подтверждено рандомизированными исследованиями, в которых не обнаружено различия между хирургическим и комбинированным методами лечения.

26.3.4.4. Химиотерапия.

Для лечения лейомиосарком, недифференцированных и высокозлокачественных эндометриальных стромальных сарком может быть использован доксорубин – как в монотерапии, так и в комбинациях, применяемых в лечении сарком мягких тканей.

Альтернативой является комбинация доцетаксела и гемцитабина:

Гемцитабин 900 мг/м² в 1-й и 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день внутривенно в течение 1 часа, филграстим 150 мкг/м² подкожно с 9-го по 15-й дни. Курсы повторяют каждые 3 недели. В случае, если ранее проводилась лучевая терапия на малый таз, доза цитостатиков редуцируется на 25 %.

Для лечения эндометриальных стромальных сарком может быть использована гормонотерапия (медроксипрогестерона ацетат, ингибиторы ароматазы, тамоксифен).

26.3.4.5. Рецидивы.

При возникновении рецидивов и метастазов лечение проводится индивидуально. Практически у половины пациентов саркомами в разные сроки после первичного лечения возникают местные рецидивы и отдаленные метастазы. Локализация метастазов сарком зависит от гистологической структуры. Лейомиосаркомы чаще метастазируют в легкие, на втором месте по частоте метастазирования лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства, затем брыжейки тонкой и толстой кишки, метастазы по париетальной и висцеральной брюшине. Реже наблюдается поражение большого сальника. Для лейомиосаркомы G1 и эндометриальной стромальной саркомы характерно относительно медленное прогрессирование процесса. Нередко сроки появления метастатической опухоли исчисляются годами. Наличие солитарных или единичных метастазов лейомиосаркомы без признаков диссеминации по брюшине является показанием к их хирургическому удалению.

26.3.5. Наблюдение, сроки и объем обследования.

26.3.5.1. Режим наблюдения:

первый и второй год – 1 раз в 3 месяца;

третий и четвертый год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем пожизненно – 1 раз в год.

26.3.5.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

лабораторное исследование;

гинекологический осмотр;

взятие мазков из влагалища для цитологического исследования;

УЗИ ОБП, ОМТ;

рентгенография органов Грудной клетки(1 раз в год);

осмотр молочных желез (1 раз в год).

По клиническим показаниям: КТ и/или МРТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ, колоноскопия, внутривенная урография.

Направление на морфологическое исследование (Рак эндометрия)

Фамилия, инициалы пациентки _____

Номер истории болезни _____ Дата операции _____

Возраст _____

№ и результат РДВ или гистероскопии _____

Глубина инвазии опухоли по данным УЗИ (МРТ, КТ) _____

Название операции _____

Макроскопические данные (заполняются лечащим врачом или хирургом)

Размеры матки (3 размера, см) _____

Длина удаленной влагалищной манжеты (см) _____

Размеры опухоли (3 размера, см) _____

Локализация опухоли (обвести): «верхняя треть (дно)» «средняя треть» «нижняя треть»

Глубина инвазии в миометрий (обвести): «нет инвазии» «до 1/2» «1/2 и более»

Число удаленных тазовых лимфоузлов: справа _____ слева _____

Число забрюшинных лимфоузлов: _____

Другие (при удалении других образований указать по номерам какие): _____

Описание макропрепарата (особенности): _____

Диагноз и клиническая cTNM и стадия: _____

Фамилия лечащего врача (разборчиво) _____

Морфологическое исследование №

Описание макропрепарата: _____

Микроскопическое исследование

Гистологический тип опухоли (подчеркнуть): «эндометриоидная» «серозная»

«светлоклеточная» «карциносаркома» «недифференцированная» «муцинозная»

другие типы (указать) _____

Степень злокачественности (grade) (обвести): «G1» «G2» «G3»

Глубина инвазии в миометрий (обвести): «нет инвазии» «до 1/2» «1/2 и более»

Лимфососудистая инвазия: есть нет

Число метастатических тазовых л/у: справа _____ слева _____

Число метастатических забрюшинных л/у _____

Описание микропрепарата (другие данные) _____

Диагноз и патологическая pTNM и стадия: _____

Фамилия врача-гистолога (разборчиво) и рабочий телефон _____

ГЛАВА 27

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ, МАТОЧНЫХ (ФАЛЛОПИЕВЫХ) ТРУБ, ПЕРВИЧНАЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА (ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ РАК)

27.1. Классификация ВОЗ опухолей яичников^{1, 2, 3}(2013).

В 2013 году опубликовано 4-е издание классификации опухолей яичников. В отличие от 3-го издания, термин «поверхностные эпителиально-стромальные опухоли» заменен на «эпителиальные», «аденокарцинома» заменен на «карцинома», серозные карциномы подразделены на low и high-grade (низкой и высокой степени злокачественности). Нет деления муцинозных опухолей на кишечный и цервикальный варианты. Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль». Введены дополнительные коды: серозно-муцинозные, смешанные эпителиальные, мезенхимальные и редкие опухоли яичников. В самостоятельную Группу выделены мезотелиальные опухоли. Для пограничных опухолей исключено понятие инвазивный имплант и заменено на термин – имплант (табл. 27.1).

Таблица 27.1

Классификация ВОЗ опухолей яичников

Эпителиальные опухоли		Серозно-муцинозные опухоли	
Серозные опухоли		Доброкачественные	
Доброкачественные		Серозно-муцинозная цистаденома	8474/0*
Серозная цистаденома	8441/0	Серозно-муцинозная аденофиброма	9014/0*
Серозная аденофиброма	9014/0	Пограничные	
Серозная поверхностная папиллома	8461/0	Серозно-муцинозная пограничная опухоль /атипичная пролиферативная серозно-муцинозная опухоль	8474/1*
Пограничные		Злокачественные	
Серозная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1	Серозно-муцинозная карцинома	8474/3*
Серозная пограничная опухоль – микропапиллярный вариант/неинвазивная серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	8460/2*	Недифференцированная карцинома	8020/3
Злокачественные		Мезенхимальные опухоли	
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)		Эндометриоидная стромальная саркома низкой степени злокачественности (low-grade)	8931/3
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade)	8461/3	Эндометриоидная стромальная саркома высокой степени злокачественности (high-grade)	8930/3
Муцинозные опухоли		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Доброкачественные		Аденосаркома	
Муцинозная цистаденома	8470/0	Карциносаркома	8980/3
Муцинозная аденофиброма	9015/0	Опухоли стромы полового тяжа	
Пограничные		Истинно стромальные опухоли	
Муцинозная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль	8472/1	Фиброма	8810/0
Злокачественные		Клеточная фиброма	8810/1
Муцинозная карцинома		Текома	8600/0
Эндометриоидные опухоли		Лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом	8601/0
Доброкачественные		Фибросаркома	
Эндометриоидная киста		Склерозирующая стромальная опухоль	8602/0
Эндометриоидная цистаденома	8380/0	Перстневидная стромальная опухоль	
Эндометриоидная аденофиброма	8381/0	Микрокистозная стромальная опухоль	
Пограничные		Лейдигоклеточная опухоль	
Эндометриоидная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль	8380/1		
Злокачественные			

Эндометриоидная карцинома	8380/3	Стероидноклеточная опухоль	8760/0
Светлоклеточные опухоли		Стероидноклеточная опухоль, злокачественная	8760/3
Доброкачественные			
Светлоклеточная цистаденома	8443/0	Опухоли только из клеток стромы полового тяжа	
Светлоклеточная аденофиброма	8313/0		
Пограничные			
Светлоклеточная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль	8313/1	Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа	8620/3
Злокачественные		Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа	8622/1
Светлоклеточная карцинома	8310/3		
Опухоли Бреннера		Опухоль из клеток Сертоли	8640/1
Доброкачественные		Опухоль из клеток стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками	8623/1
Опухоль Бреннера	9000/0		
Пограничные		Смешанные опухоли стромы полового тяжа	
Пограничная опухоль Бреннера /атипичная пролиферативная опухоль Бреннера	9000/1	Сертоли-лейдигклеточные опухоли (опухоли из клеток Лейдига и Сертоли)	
Злокачественные		Высокодифференцированная	8631/0
Злокачественная опухоль Бреннера	9000/3	Умереннодифференцированная	8631/1
Герминоклеточные опухоли		С гетерогенными элементами	8634/1
Дисгерминома	9060/3	Низкодифференцированная	8631/3
Опухоль желточного мешка	9071/3	С гетерогенными элементами	8634/3
Эмбриональная карцинома	9070/3	Ретиформная	8633/1
Негестационная хориокарцинома	9100/3	С гетерогенными элементами	8634/1
Зрелая тератома	9080/0	Опухоли стромы полового тяжа, неспецифические	8590/1
Незрелая тератома	9080/3		
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3		
Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами		Мезотелиальные опухоли	
		Аденоматоидная опухоль	9054/0
		Мезотелиома	9050/3
Струма яичника, доброкачественная	9090/0	Мягкотканые опухоли	
Струма яичника, злокачественная	9090/3	Миксома	8840/0
Карциноид	8240/3	Другие	
Струмальный карциноид	9091/1	Опухолеподобные поражения	
Муцинозный карциноид	8243/3	Фолликулярная киста	
Опухоли нейроэктодермального типа		Киста желтого тела	
Сальные опухоли		Большая солитарная лютеинизированная фолликулярная киста	
Сальная аденома	8410/0		
Сальная карцинома	8410/3		
Другие редкие монодермальные тератомы		Гиперреактивные желтые тела (hyperreactio luteinalis)	
Карциномы			
Плоскоклеточная карцинома	8070/3	Лютеома беременности	
Другие		Стромальная гиперплазия	
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа		Стромальный гипертекоз	
		Фиброматоз	
Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенной опухолью	9073/1	Массивный отек	
		Гиперплазия клеток Лейдига	
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа, неуточненные (неклассифицируемые)	8594/1*	Другие	
		Лимфоидные и миелоидные опухоли	
		Лимфомы	
Разные опухоли		Плазмоцитомы	9734/3
Опухоли сети яичников		Миелоидные новообразования	
Аденома сети яичника	9110/0	Вторичные опухоли	
Аденокарцинома сети яичника	9110/3		
Вольфова опухоль яичника	9110/1		
Мелкоклеточная карцинома, гиперкальцемический тип	8044/3*		
Мелкоклеточная карцинома, легочный тип	8041/3		

Опухоль Вильмса	8960/3		
Параганглиома	8693/1		
Солидная псевдопапиллярная опухоль	8452/1		

27.2. Классификация ВОЗ опухолей маточных труб (2013) (табл. 27.2)

Таблица 27.2

Классификация ВОЗ опухолей маточных труб

Эпителиальные опухоли		Метапластическая сосочковая опухоль	
Гидатидная киста		Узел плацентарного места	
Доброкачественные эпителиальные опухоли		Муцинозная метаплазия	
Папиллома		Эндометриоз	
Серозная аденофиброма	9014/0	Эндосальпингоз	
Эпителиальные предопухолевые поражения		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Серозная тубарная интраэпителиальная карцинома	8441/2	Аденосаркома	8933/3
		Карциносаркома	8980/3
Эпителиальные пограничные опухоли		Мезотелиальные опухоли	
Серозная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1	Аденоматоидная опухоль	9054/0
Злокачественные эпителиальные опухоли		Герминоклеточные опухоли	
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	8460/3	Гератома	
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade)	8461/3	Зрелая тератома	9080/0
		Незрелая тератома	9080/3
Эндометриоидная карцинома	8380/3	Мезенхимальные опухоли	
		Лейомиома	8890/0
Недифференцированная карцинома	8020/3	Лейомиосаркома	8890/3
Другие		Другие	
Муцинозная карцинома	8480/3	Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Переходноклеточная карцинома	8120/3	Лимфомы	
Светлоклеточная карцинома	8310/3	Миелоидные новообразования	
Опухолеподобные поражения			
Тубарная гиперплазия			
Тубо-овариальный абсцесс			
Узловой истмический сальпингит			

27.3. Классификация ВОЗ опухолей брюшины (2013) (табл. 27.3).

Таблица 27.3

Классификация ВОЗ опухолей брюшины

Мезотелиальные опухоли		Экстра-гастроинтестинальная стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта	8936/3
Аденоматоидная опухоль	9054/0		
Хорошо дифференцированная сосочковая мезотелиома	9050/0	Эндометриоидные стромальные опухоли	
Злокачественная мезотелиома	9050/3	Эндометриоидная стромальная саркома низкой степени злокачественности (low-grade)	8931/3
Эпителиальные опухоли Мюллера типа			
Серозная пограничная опухоль /атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1	Эндометриоидная стромальная саркома высокой степени злокачественности (high-grade)	8930/3
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	8460/3	Опухолеподобные поражения	
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade)	8461/3	Мезотелиальная гиперплазия	

Другие		Перитонеальная инклюзионная киста	9055/0
Гладкомышечные опухоли		Переходноклеточная метаплазия	
Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз	8890/1	Эндометриоз	
		Эндосальпингоз	
Опухоли неопределенного происхождения		Гистиоцитарный узел	
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	8806/3	Эктопия децидуальной ткани	
		Спленоз	
Разные первичные опухоли		Другое	
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1*	Вторичные опухоли	
Злокачественная солитарная фиброзная опухоль	8815/3	Метастатическая карцинома	
Газовый фиброматоз	8822/1	Муцинозная опухоль низкой степени злокачественности, связанная с псевдомиксомой брюшины	
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1	Метастатическая саркома	
		Глиоматоз	
Кальцифицирующаяся фиброзная опухоль	8817/0*		

Примечания:

¹ Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 – для пограничных опухолей (пограничные опухоли яичников кодируется как рак яичника C56), /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

² Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³ Проставление кодов врачом-патологом в морфологическом заключении обязательно.

* Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2012 г.

27.4. Злокачественные опухоли яичников (C56), маточных (фаллопиевых) труб (C57), первичная перитонеальная карцинома (первичный перитонеальный рак).

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности заболеваний репродуктивной сферы у женщин. Трудности ранней диагностики, быстрый рост опухоли, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости, неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм – все это позволяет считать рак яичников одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом.

Заболеваемость раком яичников высока в индустриально развитых странах. Даже при высоком уровне медицинской помощи, рак яичников и рак маточных труб в 65–80 % случаев распознается в III–IV стадиях (табл. 27.4, 27.5).

Таблица 27.4

Основные статистические показатели C56

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1000	983
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	19,7	19,4
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	31,7	33,8
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	14,1	10,6
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	43,9	41,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,3	14,5
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	18,9	16,7
Умерло от злокачественных новообразований	445	455
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	8,8	9,0

Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	44,7	46,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	6990	8201
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	58,0	60,7

Таблица 27.5

Основные статистические показатели С57

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	34	35
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,7	0,7
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	38,7	38,2
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,6	11,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	38,7	47,1
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	2,9
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	15,2	0
Умерло от злокачественных новообразований	16	3
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,3	0,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	42,9	14,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	339	295
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	73,2	55,9

Первичная перитонеальная карцинома – злокачественное новообразование, распространяющееся в брюшной полости, поражающее главным образом париетальную и висцеральную брюшину и сальник без, или с минимальным вовлечением яичников. Заболевание характеризуется диффузным вовлечением поверхности брюшины карциномой, гистологически идентичной серозной карциноме яичников.

Первичная перитонеальная карцинома составляет 7–15 % всех случаев от предварительно установленного диагноза диссеминированного рака яичников.

Как правило, заболевание характерно для женщин менопаузального возраста, сопровождается болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и асцитом. В 75 % случаев заболевание диагностируется в III стадии, в 25 % в IV стадии.

В структуре злокачественных новообразований яичников 80–90 % составляют эпителиальные опухоли, то есть собственно рак яичников. Для опухолей, не относящихся к эпителиальным, существуют значительные отличия, как в плане тактики лечения, так и в отношении прогноза. Прогноз, как правило, более благоприятен, чем для собственно рака яичников. Классификация, методы диагностики и лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически не отличаются от таковых, при раке яичников, поэтому все эти нозологии рассматриваются в данной главе совместно. Однако каждая из представленных локализаций имеет свои патогномичные особенности.

Диагностические критерии первичной злокачественной опухоли маточной трубы:

- опухоль исходит из эндосальпинкса;
- гистологические признаки опухоли представлены эпителием слизистой маточной трубы;
- есть признаки озлокачествления эпителия маточной трубы;
- яичники и эндометрий имеют или нормальное строение, или опухолевые изменения, идентичные опухоли трубы;
- патологические кровянистые выделения из влагалища встречаются более чем у 50 % пациенток. Они могут быть ассоциированы с водянистыми выделениями из влагалища,

болями в животе, симптомами сдавления и нарушения функции органов брюшной полости;

дифференциальная диагностика проводится с опухолями яичников и матки и особенно сложна при распространенном опухолевом процессе.

Диагностические специфические макро- и микроскопические критерии, позволяющие отнести опухоль к первичной перитонеальной карциноме:

оба яичника должны быть нормального строения и размера (до 4 см в наибольшем диаметре) или немного увеличенными за счет доброкачественного процесса;

опухолевое поражение экстраовариальных участков должно быть намного большим, чем на поверхности любого яичника;

микроскопически опухолевый овариальный компонент должен соответствовать одному из требований:

отсутствует

ограничен поверхностью яичника без вовлечения коркового вещества

вовлекает поверхность яичника и строму коркового вещества, но размер опухоли при этом должен быть меньше 5×5 мм

в морфологической характеристике опухоли должен преобладать серозный тип, подобный или идентичный овариальной серозной карциноме.

27.5. Классификации FIGO и TNM (2016).

Определение категорий TNM соответствуют стадиям по классификации FIGO.

Правила классификации: классификация применяется для злокачественных опухолей яичников, как эпителиальных, включая пограничные опухоли, так и неэпителиальных. Классификация применяется также для злокачественных опухолей маточных труб, карцином брюшины.

Необходима морфологическая верификация диагноза с определением гистотипа опухоли.

Особенности метастазирования обусловили значительные отличия в подходах к стадированию процесса. В отличие от большинства опухолей, при которых данные клинических исследований используются для установления стадии заболевания, рак яичников стадируется в ходе лапаротомии.

Регионарными лимфатическими узлами для рака яичников являются: гипогастральные (обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, латеральные сакральные, парааортальные, ретроперитонеальные.

Для оценки T, N, M категорий выполняются следующие мероприятия:

T, N, M – клиническое обследование, данные методов визуализации опухоли, хирургическое вмешательство (лапароскопия/лапаротомия).

Стадии по FIGO основаны на хирургическом стадировании (TNM стадии базируются на клинической и/или патологической классификации).

27.5.1. T – первичная опухоль.

TNMFIGO

TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками (одним или двумя) или маточной трубой (трубами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником или стенкой маточной трубы, без прорастания капсулы/поверхности яичника, маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, или маточными трубами и сопровождается любым из следующих признаков:
T1c1	IC1	Повреждение капсулы опухоли во время операции
T1c2	IC2	Капсула повреждена до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы

T1c3	IC3	Наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или оба яичника, или маточную(ые) трубу(ы) с распространением на брюшину малого таза, или первичная перитонеальная карцинома
T2a	IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке, и/или маточной(ых) трубе(ах), и/или яичнике(ах)
T2b	PIB	Распространение на другие ткани таза, включая кишку в пределах таза
T3 и/или N1	III ^a	Опухоль поражает один или оба яичника, или маточные трубы, или первичная перитонеальная карцинома с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределами таза и/или метастазами в ретроперитонеальных лимфоузлах
N1	IIIA1	Метастазы только в ретроперитонеальных лимфоузлах
N1a	IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
N1b	IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a, любая N	IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, включая поражение кишки за пределами таза
T3b, любая N	PIB	Макроскопические метастазы по брюшине за пределами таза 2 см или менее в наибольшем измерении, с/без метастазов в ретроперитонеальных лимфатических узлах
T3c, любая N	PIIIC	Метастазы по брюшине за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении, с/без метастазов в ретроперитонеальных лимфатических узлах (включая распространение опухоли по капсуле печени и селезенки, без вовлечения паренхимы этих органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)
M1a	IVA	Выпот в плевральной полости (верифицирован цитологически)
M1b	IVB ^b	Паренхиматозные метастазы и (или) метастазы в других органах, за пределами брюшной полости (включая метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

Примечание:

^a Поражение капсулы печени относится к T3/ стадия III

^b Метастазы в паренхиме печени – M1/ стадия IV

27.5.2. N – регионарные лимфатические узлы

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1IIIA1 – метастазы в регионарных лимфоузлах

N1a IIIA1i – метастазы в лимфатических узлах до 10 мм

N1b IIIA1ii – метастазы в лимфатических узлах более 10 мм

27.5.3. M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)

M1a – выпот в плевральной полости (верифицирован цитологически)

M1b – метастазы в паренхиме печени и/или селезенке, других органах за пределами брюшной полости (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

27.5.4. pTNM – патогистологическая классификация

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T, N.

pM1 – микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы

pN0 – гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0

Note: pM0и pMX – недействующие категории

27.5.5. Группировка по стадиям (табл. 27.6)

Таблица 27.6

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IC1	T1c1	N0	M0
Стадия IC2	T1c2	N0	M0
Стадия IC3	T1c3	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA1	T1/T2	N1	M0
Стадия IIIA1(i)	T1/T2	N1a	M0
Стадия IIIA1(ii)	T1/T2	N1b	M0
Стадия IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Стадия IIIB	T3b	N0/N1	M0
Стадия IIIC	T3c	N0/N1	M0
Стадия IV	Любая T	N0/N1	M1
Стадия IVA	Любая T	N0/N1	M1a
Стадия IVB	Любая T	N0/N1	M1b

27.6. Патогенетические типы рака яичников.

В дополнение к гистологической классификации выделяют патогенетические типы рака яичников (табл. 27.7).

Таблица 27.7

Патогенетические типы рака яичников

I тип (20 %)	II тип (80 %)
Дифференцированные	Низкодифференцированные
Серозный (LGSC), эндометриоидный, светлоклеточный, опухоль Бреннера	Серозный (HGSC), эндометриоидный, карциносаркома
Мутации: KRAS, BRAF, PTEN, CTNNB1, ARID1A, PIK3CA, PPP2R1A	Мутации: TP53, BRCA-1, BRCA-2, Bcl-2, HLA-G, HER 2 neu, C-kit, дикий тип KRAS, высокий уровень Ki-67, укороченные теломеры
Экспрессируют: WT1, calretinin +/-, PAX-8, PЭ, PAX8 +/-, P53-, P16-	Экспрессируют: p16, CK7, WT-1, PAX-8, PЭ, CA125, E-cadherin
Развиваются поэтапно, течение относительно доброкачественное	Агрессивное течение

27.7. Факторы прогноза рака яичников¹ (табл. 27.8)

Таблица 27.8

Факторы прогноза рака яичников

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с организмом	Экзогенные факторы
Основные	Морфологический тип опухоли Степень дифференцировки Хирургическая стадия Объем остаточной опухоли	Возраст Сопутствующие заболевания Объективный статус	Максимальный диаметр остаточной опухоли после оптимальной циторедукции

Дополнительные	Метастазы в лимфатических узлах Локализация метастазов Плоидность ДНК Уровень СА-125	Наследственная предрасположенность, ассоциированная с BRCA-1	Вид химиотерапии Снижение уровня СА-125 Ультрарадикальная хирургия
Новые и изучаемые	Молекулярный профиль опухоли Клеточная пролиферативная активность Экспрессия маркера ангиогенеза опухоли P53 Экспрессия гена человеческого калликреина (hK), особенно hKs 6-10-11		Интервальная циторедуктивная операция Неoadьювантная химиотерапия

Примечание.

¹ UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley&Sons, Ltd.

27.8. Диагностические мероприятия.

27.8.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
HbSAg, HCV;
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, электролиты);
определение уровня СА-125 в сыворотке крови (его уровень повышен примерно у 50 % пациенток на ранней стадии рака яичников и у 85 % – на поздней);
при подозрении на рак яичников I–II стадии – определение уровня HE-4 и индекса ROMA (маркер HE-4 показал более высокую специфичность при раннем раке яичников по сравнению с СА-125);
при подозрении на неэпителиальную опухоль яичников, наряду с СА-125, необходимо определить АФП, бета-хорионический гонадотропин, NSE (нейрон-специфическая энолаза), определить ЛДГ в сыворотке крови;
по уровню раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови можно дифференцировать метастатические образования яичников желудочно-кишечного происхождения от первичной опухоли яичников;
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

27.8.2. Инструментальные исследования:

ЭКГ;
гинекологическое вагинальное и ректовагинальное исследование;
раздельное диагностическое выскабливание матки с последующим гистологическим исследованием;
УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;
обследование органов ЖКТ, с целью исключить метастатический характер поражения яичников (эзофагогастродуоденоскопия, тотальная колоноскопия);
КТ с болюсным контрастированием органов брюшной полости и таза, при подозрении на распространенный рак;
КТ органов Грудной клетки при распространенном раке яичников;
МРТ органов таза, брюшной полости по показаниям;
выполнение ФДГ ПЭТ/КТ показано в случае, когда данный метод может повлиять на дальнейшую тактику лечения пациенток с распространенным раком яичников.

При наличии асцита, вызывающего компрессию органов брюшной полости, показан лапароцентез и эвакуация асцита с цитологическим исследованием асцитической жидкости.

При наличии плеврита показан торакоцентез с цитологическим исследованием жидкости на наличие опухолевых клеток. Наличие плеврита без морфологической верификации диагноза не дает оснований установить IV стадию заболевания.

При подозрении на метастазы в пальпируемых лимфатических узлах показана их биопсия (тонкоигольная аспирационная, инцизионная, эксцизионная, трепан-биопсия).

27.9. Общие принципы лечения злокачественных опухолей яичников, маточной трубы, первичной перитонеальной карциномы. В дальнейшем, учитывая отсутствие различий в тактике лечения данных трех нозологий, указываться будет только рак яичников.

27.9.1. Эпителиальные опухоли яичников. Рак яичников

Все пациентки, у которых предполагается рак яичников, рак маточной трубы или первичная перитонеальная карцинома, подлежат лапаротомии (лапароскопии), целью которой является точное установление диагноза и распространенности опухолевого процесса, а также максимально возможное удаление опухолевых масс. Следует иметь в виду, что именно размеры наибольшей из остаточных опухолей, после исходной операции, определяют прогноз лечения в целом.

В случаях, когда в ходе ревизии брюшной полости распространенность опухоли соответствует I–II стадии FIGO, проводятся многочисленные (до нескольких десятков) биопсии участков париетальной и висцеральной брюшины; при позитивных результатах стадия заболевания меняется, как и тактика лечения. При очевидном опухолевом поражении, выходящем за пределы малого таза, нет необходимости в биопсии визуально неизмененных участков париетальной и висцеральной брюшины.

27.9.1.1. Лечение первичного рака яичников.

27.9.1.1.1. Хирургическое лечение.

27.9.1.1.1.1. Первичный рак яичников ранней стадии (IA–IIA).

Цель хирургического лечения рака яичников ранней стадии – удалить опухоль и определить стадию заболевания. Стадия заболевания и морфологический тип опухоли являются основными прогностическими факторами раннего рака яичников, что позволяет определить показания к химиотерапии. В результате адекватного хирургического стадирования может быть установлено скрытое распространение опухоли.

27.9.1.1.1.1.1. Процедура хирургического стадирования при раке яичников:

Шаг 1. В тех случаях, когда имеется асцитическая жидкость, как можно большее ее количество должно быть взято для цитологического исследования. При отсутствии асцитической жидкости необходимо получить смывы для цитологического исследования из полости таза, обоих боковых каналов и обеих поддиафрагмальных поверхностей.

Шаг 2. Определить, является ли опухоль злокачественной. Если опухоль злокачественная, выполняется стандартная операция (гистерэктомия с двухсторонней сальпинго-оофорэктомией и удаление большого сальника).

Шаг 3. Тщательно обследуется тазовая брюшина. При наличии образований, подозрительных на метастатические, следует их удалить для срочного гистологического исследования и взять биоптаты из тех образований, которые не могут быть удалены. При подтверждении злокачественного характера опухолевых образований, следует выполнить удаление измененной брюшины таза. В тех случаях, когда отсутствуют видимые глазом опухолевые образования, выполняется забор биоптатов как минимум из брюшины боковых стенок таза, брюшины мочевого пузыря, брюшины ректо-сигмоидного отдела толстой кишки и брюшины Дугласова кармана.

Шаг 4. Обследуются боковые карманы и удаляются все видимые образования. В тех случаях, когда видимых опухолевых образований нет, выполняется биопсия брюшины с каждой стороны в виде полоски ткани 1 x 3 см.

Шаг 5. Обследуется сальник и удаляются все участки, имеющие видимые опухолевые образования (включая малый сальник, если он вовлечен в опухолевый процесс). Если видимых опухолевых образований нет, выполняется тотальное (субтотальное) удаление большого сальника.

Шаг 6. Осматриваются и пальпируются обе гемидиафрагмы, поверхность печени и селезенки. При наличии опухолевых образований выполняется их удаление в максимально возможном объеме и биопсия всех тех образований, которые не удалось иссечь. Если видимых образований нет, выполняется биопсия брюшины правой гемидиафрагмы в виде полоски 1 x 2 см (только брюшины, во избежание пневмоторакса).

Шаг 7. Начиная от ректо-сигмоидного отдела, либо от слепой кишки тщательно обследуется вся толстая кишка с удалением/биопсией всех подозрительных образований на поверхности кишки или брыжейки.

В случае наличия муцинозной карциномы и отсутствии остаточной опухоли более 1 см, следует выполнить аппендэктомия.

Если для выполнения циторедукции в полном или оптимальном объеме необходима резекция того или иного участка кишки, ее следует выполнить.

Шаг 8. Начиная с илеоцекального клапана или связки Трейтца, тщательно обследуется вся тонкая кишка и ее брыжейка, с удалением/биопсией всех подозрительных образований.

Если для выполнения циторедукции в полном или оптимальном объеме необходима резекция того или иного участка кишки, ее следует выполнить.

Шаг 9. Если после всех вышеперечисленных процедур не осталось опухолевых образований размерами более 1 см, необходимо выполнить биопсию ретроперитонеальных (тазовых и забрюшинных) лимфатических узлов, если они визуально не изменены, либо забрюшинную и (или) тазовую лимфодиссекцию при наличии макроскопически определяемых опухолевых образований.

27.9.1.1.1.2. Органосохраняющие операции при раннем раке яичников (IA, IC стадия)

Консервативная тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия), в виде исключения, возможна у молодых пациенток, страдающих раком яичников IA, IC стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение. Органосохраняющие операции должны включать хирургическое стадирование. После рождения ребенка или окончания детородного возраста следует планировать удаление противоположных придатков и матки.

27.9.1.1.1.2. Распространенный рак яичников (IIВ-IV стадии)

Потенциально всем пациенткам, страдающим раком яичников IIВ-IV стадии, должна быть выполнена циторедуктивная операция. Хирургическое вмешательство при распространенном раке яичников определяет прогноз течения болезни в дальнейшем. Лечение всех пациенток с распространенным раком яичников следует начинать с хирургического вмешательства во всех случаях, когда такое вмешательство возможно. При IV стадии заболевания, наличие опухолевого плеврита не меняет тактику лечения.

Цель операции – циторедукция с максимальным удалением макроскопически видимой опухоли. Одним из основных благоприятных прогностических факторов в данном случае является отсутствие остаточной опухоли. Необходимо стремиться к выполнению полной циторедукции, при этом хирург оценивает распространенность опухоли в малом тазу и брюшной полости. Недопустимо, при возможности удаления всех опухолевых очагов на париетальной брюшине, ограничивать объем операции гистерэктомией с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и оментэктомией.

Операция должна включать в себя: тотальную гистерэктомию, билатеральную сальпинго-оофорэктомию, перитонэктомию опухолево-измененной брюшины таза, оментэктомию, при необходимости – перитонэктомию боковых каналов, стриппинг с (без) резекции диафрагмы, резекцию пораженных участков тонкой и толстой кишки, удаление

малого сальника, спленэктомия, дистальную панкреатэктомию, резекцию мочевыводящих путей, паховую, тазовую, забрюшинную лимфаденэктомию. При планировании циторедуктивной операции, хирургу необходимо иметь достаточный опыт и навыки выполнения всего объема хирургического вмешательства, в противном случае показано выполнение операции в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова.

В тех случаях, когда выявляются нерезектабельные метастазы в печени, метастазы в паренхиме легких, массивное поражение средостения, значительных размеров метастазы в надключичных лимфоузлах, сливной висцеральный канцероматоз, циторедуктивная операция в полном или оптимальном объеме невозможна. В таких случаях оправдано проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей промежуточной циторедуктивной операцией.

По размеру резидуальной опухоли хирургические вмешательства делятся на следующие категории:

Полная циторедукция – остаточная опухоль визуально не определяется.

Оптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли (каждого очага, размер не суммируется) не более 1 см.

Субоптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли равен или более 1 см и менее 2 см.

Неоптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли 2 см и более.

Эксплоративная лапаротомия – опухоль не удалялась, выполнена только биопсия.

По времени выполнения хирургические вмешательства делятся на следующие категории:

Первичная циторедукция – специальное лечение начато с операции.

Промежуточная (интервальная) циторедукция – лечение начато с химиотерапии, либо на начальном этапе была выполнена эксплоративная лапаротомия, либо циторедукция в неоптимальном или субоптимальном объеме, а затем проводилась химиотерапия. Как правило, промежуточная циторедукция назначается после 3 курсов химиотерапии (2–4 курса). Перед операцией необходимо оценить эффект от терапевтического воздействия (гинекологический осмотр, УЗИ/КТ/МРТ, анализ крови на СА-125). Показания к выполнению промежуточной циторедукции определяются индивидуально, в зависимости от эффекта химиотерапии.

Вторичная циторедукция операция выполняется по поводу рецидива заболевания. Установлено, что вторичная циторедукция себя оправдывает в том случае, если рецидив возник больше чем через 6 месяцев после окончания предыдущего блока лечения.

В протоколе операции необходимо указывать тип циторедукции в зависимости от размеров остаточной опухоли и времени выполнения.

Оптимальное время выполнения циторедуктивной операции относительно химиотерапии пока обсуждается. В большинстве случаев показано выполнение первичной циторедукции с последующей химиотерапией. Неоадьювантная химиотерапия с последующей промежуточной(интервальной) циторедукцией может быть использована в следующих случаях:

а) обусловленных распространенностью опухолевого процесса:

вовлечение верхней брыжеечной артерии, диффузная инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки, диффузный или сливной канцероматоз желудка или тонкой кишки, требующий значительного объема резекции, вовлечение проксимальных отделов поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, сосудов печеночно-12перстной связки или чревного ствола, наличие нерезецируемых висцеральных метастазов (множественные метастазы в легких, лимфоузлах средостения, печени, головном мозге).

Наличие несмещаемых опухолевых масс в малом тазу не является признаком нерезектабельности.

б) обусловленных состоянием пациентки:

при распространенном опухолевом процессе с множественными диссеминациями в брюшной полости, включая IV стадию заболевания, в сочетании с низким объективным статусом (общее состояние пациентки), выраженной потерей веса (альбумин ниже 30 г/л),

тяжелыми сопутствующими заболеваниями, препятствующими выполнению длительной и тяжелой операции, ASA>3, возраст старше 75 лет. Сочетание вышеуказанных факторов определяет подгруппу пациенток, у которых риск от агрессивной циторедуктивной операции превышает пользу.

27.9.1.1.2. Химиотерапевтическое лечение.

27.9.1.1.2.1. При раке яичников I стадии принципиальное значение имеет определение Группы риска.

К низкому риску относят рак яичников IA-IB стадии с высокой степенью дифференцировки опухоли (G1).

К промежуточному риску – рак яичников IA-IB стадии с умеренной степенью дифференцировки опухоли (G2).

К высокому риску относится рак яичников IC стадии любой степени дифференцировки, а также IA-IB G3, а также светлоклеточная карцинома.

Для Группы низкого риска после хирургического вмешательства, заключающегося в гистерэктомии с придатками, оментэктомии и хирургического стадирования, рекомендуется наблюдение.

В остальных случаях (группы промежуточного и высокого риска) необходимо проведение адъювантного лечения. После хирургического вмешательства, включающего гистерэктомию с придатками, оментэктомию, а при необходимости и комбинированных операций с целью максимальной циторедукции, обязательно проведение адъювантной химиотерапии (6 курсов).

В случаях, когда при I стадии рака яичников, изначально выполнено неадекватное хирургическое лечение (в общелечебной сети), при котором не было проведено хирургического стадирования, в онкологическом стационаре выполняется повторная операция, включающая в себя все стандартные процедуры при раке яичников (хирургическое рестадирование). Даже если стадия после операции не изменяется, несмотря на это, а также на степень дифференцировки опухоли и ее распространенность, назначается химиотерапия.

27.9.1.1.2.1.1. Схемой выбора в настоящее время считается комбинация карбоплатина и паклитаксела:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации в 1-й день;

карбоплатин из расчета AUC 5–7,5 внутривенно (после введения паклитаксела) в течение 30 мин в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели, всего 6 курсов.

27.9.1.1.2.1.2. Возможно применение и других комбинаций химиопрепаратов:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия в 1-й день на фоне премедикации,

цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия (после введения паклитаксела) со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели, всего 6 курсов.

27.9.1.1.2.1.3. В отсутствие таксанов возможно проведение комбинированной химиотерапии по следующим схемам:

27.9.1.1.2.1.4. Цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

циклофосфамид 750–1000 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели, всего 6 курсов.

27.9.1.1.2.1.5. Карбоплатин из расчета AUC 5–7 (или 300–360 мг/м²) внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели, всего 6 курсов.

27.9.1.1.2.1.6. Оправданной для ранних стадий (I-IIA) рака яичников считается монотерапия (6 курсов) препаратами платины в больших дозах (например, карбоплатин AUC 5-7).

27.9.1.1.2.2. II–IV стадия

27.9.1.1.2.2.1. При раке яичников II–IV стадии, после хирургического вмешательства проводится стандартная химиотерапия, включающая производные платины и таксаны (как и при I стадии).

27.9.1.1.2.2.2. Лучевая терапия в лечении рака яичников используется редко. Паллиативную локальную лучевую терапию проводят в случаях, если по каким-либо причинам не может быть назначена химиотерапия.

Показания для лучевой терапии:

размеры наибольшего очага остаточной опухоли в брюшной полости не превышают 2 см;

по данным обследования подтверждается наличие одиночной рецидивной опухоли.

При наличии метастазов в регионарных и отдаленных (надключичных, подмышечных) лимфоузлах, и отсутствии возможности их удаления и/или неэффективности химиотерапии, вопрос проведения лучевой терапии решается индивидуально консилиумом с участием онколога-хирурга, химиотерапевта, радиолога.

27.9.1.1.2.2.3. Таргетная терапия

Добавление бевацизумаба возможно при прогностически неблагоприятных признаках рака яичников, таких как IV стадия или субоптимальная и неоптимальная циторедукция. Бевацизумаб необходимо назначать в комбинации с паклитакселом или карбоплатином, начиная с первого или второго курса химиотерапии. Затем продолжать его использование после завершения химиотерапии, чтоб общая длительность лечения составила 1 год, в дозе 7,5 или 15 мг / кг в/в, с интервалом в 3 недели, суммарно 18–22 курса (или до прогрессирования, если оно наступит раньше).

27.9.1.2. Лечение рецидивного рака яичников.

Прогноз при рецидивах рака яичников после цисплатин-содержащей химиотерапии зависит от времени возникновения рецидива. В зависимости от сроков возврата болезни, различают следующие типы рака яичников:

платинорезистентный – прогрессирование заболевания развивается во время 1-й линии химиотерапии с включением препаратов платины;

платинорезистентный – прогрессирование заболевания возникает в срок до 6 месяцев после завершения химиотерапии 1-й линии с включением препаратов платины;

платиночувствительный – рецидив заболевания развивается позднее 6 месяцев после завершения химиотерапии.

27.9.1.2.1. Химиотерапия при рецидивах рака яичников по тем же схемам, что и исходная, оправдана при платиночувствительном раке яичников. Лечение тем эффективнее, чем больше этот интервал.

Повышение уровня СА-125 без клинического и инструментального (УЗИ, КТ, МРТ) подтверждения не является основанием для проведения химиотерапии. В этом случае необходимо исследование маркера в динамике. При наличии клинической и инструментальной верификации рецидива по возможности выполняется вторичная циторедукция, затем назначают химиотерапию.

27.9.1.2.2. В тех случаях, когда прогрессирование опухолевого процесса началось уже в ходе первичного лечения или сразу после его окончания, показано изменение режима химиотерапии. Если на первом этапе не использовались таксаны, показано применение паклитаксела в режиме монотерапии (175 мг/м²с интервалом между курсами 21 день).

27.9.1.2.3. В остальных случаях возможно применение:

27.9.1.2.3.1. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю;

27.9.1.2.3.2. Винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю или 60–80 мг/м² внутрь 1 раз в неделю;

27.9.1.2.3.3. Ифосфамид 1500мг/м² внутривенно в 1–5-й дни + месна 300 мг/м² в 1–5 дни;

27.9.1.2.3.4. Тамоксифен по 20 мг внутрь ежедневно.

При развитии платинорезистентности используются режимы химиотерапии II линии: Монохимиотерапия:

Паклитаксел (еженедельное введение, либо 1 раз в 21 день);

Гемцитабин;
Капецитабин;
Иринотекан;
Ифосфамид;
Мелфалан;
Оксалиплатин;
Винорельбин.
Комбинации цитостатиков:
Треосульфан+иринотекан;
Гемцитабин+оксалиплатин;
Этопозид+ифосфамид.

Выбор режима производится с учетом физического состояния пациента, сопутствующей патологии и функционального состояния жизненно-важных органов и систем. Предпочтение отдается наименее токсичным препаратам, в первую очередь тем, введение или прием которых не требуют госпитализации. При платинорезистентном рецидиве рака яичников возможно использование бевацизумаба.

27.9.1.2.4. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) может быть использована при рецидивном раке яичников, нечувствительном к химиотерапии, при возможности достижения полной или оптимальной циторедукции. Возможность назначения HIPEC определяется мультидисциплинарным консилиумом РНПЦ ОМР.

27.9.1.3. Пограничные опухоли яичников.

Крайне важным является тщательное гистологическое исследование всей удаленной опухоли с выполнением срезов через 1 см.

В тех случаях, когда при размерах опухоли в рамках I стадии желательна сохранение репродуктивной функции, выполняется односторонняя сальпинго-оофорэктомия с клиновидной резекцией контралатерального яичника и оментэктомия. Органосохраняющие операции должны включать хирургическое стадирование. В случаях полного удаления опухоли, у пациенток с локальными формами заболевания и установления диагноза по результатам изучения удаленной опухоли, повторная операция не требуется. Химиотерапия либо лучевая терапия не показаны.

При распространенном процессе (II–III стадии) выполняется хирургическое вмешательство в объеме гистерэктомии с придатками, оментэктомии и циторедуктивные мероприятия, аналогичные тем, что проводятся при раке яичников. Проведение химиотерапии показано в тех случаях, когда в ходе хирургического вмешательства выявлены импланты* опухоли (даже в случае их полного иссечения). Используются те же схемы химиотерапии, что и при лечении рака яичников.

* В соответствии с критериями, изложенными в классификации злокачественных новообразований яичников (ВОЗ, 2014 г.), под термином «имплант», при пограничных новообразованиях яичников, следует понимать перитонеальные опухолевые отсевы с признаками инвазивного роста в жировую ткань, с десмопластической реакцией стромы или микропапиллярного строения.

27.9.2. Неэпителиальные опухоли яичников.

Наиболее часто в клинической практике встречаются герминоклеточные опухоли и опухоли стромы полового тяжа (3–7 % всех злокачественных новообразований яичников). В отличие от собственно рака яичников, эти опухоли чаще встречаются в молодом возрасте, нередко поражают только один яичник и более благоприятны в прогностическом плане. С учетом изложенного, особое внимание уделяется срочному гистологическому исследованию в ходе хирургического вмешательства – для определения возможности лечения с сохранением фертильности. Органосохраняющее лечение, при технической возможности (при желании женщины) может выполняться в случаях, когда при срочном морфологическом исследовании установлен диагноз герминогенной опухоли любой стадии либо опухоли стромы полового тяжа I стадии. В этих случаях особое внимание следует уделить состоянию контралатерального яичника с биопсией в случае подозрения на опухолевое поражение, а также состоянию забрюшинных лимфоузлов. При наличии в них метастазов, даже при органосохраняющем лечении, выполняется забрюшинная

лимфаденэктомия. Пациенткам, не желающим сохранять фертильность, выполняется хирургическое вмешательство в том же объеме, что и при раке яичников. Особое внимание уделяется стадированию с необходимым количеством биоптатов. Резекция мочевыводящих путей, а также резекции больших участков тонкой или толстой кишки при герминогенных опухолях нецелесообразны.

27.9.2.1. Герминоклеточные опухоли яичников.

Герминогенные опухоли составляют более 75 % опухолей яичников у лиц молодого возраста. Наиболее часто встречаются дермоидные кисты (зрелые тератомы), обычно являющиеся доброкачественными опухолями, составляющими около 20 % всех опухолей яичников.

Злокачественные опухоли представлены дисгерминомой, незрелой тератомой, эмбриональным раком, опухолью желточного мешка (энтодермального синуса). Чаше встречаются у девочек, подростков и молодых женщин. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 16–20 лет. Дополнительно к объему обследования, выполняемому при собственно раке яичников, необходимо определение бета-хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактатдегидрогеназы. В тех случаях, когда планируется проведение блеоцин-содержащей химиотерапии, целесообразно определение функции внешнего дыхания.

У молодых пациенток повышение уровня АФП при наличии опухоли в малом тазу свидетельствует о наличии герминогенной опухоли. Злокачественные герминогенные опухоли характеризуются хорошим прогнозом, 5-летняя выживаемость после специального лечения составляет более 85 %. При нежелании сохранять фертильность выполняется стандартная операция и хирургическое стадирование, аналогичное стадированию при раке яичников. При желании сохранить фертильность, органосохраняющее вмешательство может быть выполнено вне зависимости от стадии. Наблюдение в послеоперационном периоде осуществляется с обязательным УЗИ контролем. После завершения детородной функции должно быть выполнено хирургическое вмешательство.

В послеоперационном периоде проводится 3–4 цикла химиотерапии по схеме ВЕР в следующих случаях: при всех стадиях эмбрионального рака и опухоли желточного мешка; II–IV стадии дисгерминомы, I стадии Gr 2–3, II–IV стадии незрелой тератомы.

Дисгерминома встречается примерно в 50 % случаев, при дисгерминоме в 10 % случаев встречается двухстороннее поражение яичников, может сочетаться с дисгенезией гонад.

27.9.2.1.1. Лечение герминоклеточных опухолей яичников (таблица 27.9).

Таблица 27.9

Лечение герминоклеточных опухолей яичников¹

Стадия	Операция (с сохранением репродуктивной функции)	Химиотерапия	Наблюдение
Дисгерминома			
IA стадия	X	–	X
IB – IC стадия	X	X	
IIA – IV стадия	X	X	
Незрелая тератома			
IA стадия G1	X	–	X
IA стадия G2-G3	X	X	(X) ^a
IB – IC стадия	X	X	(X)
IIA – IV стадия	X	X	
Опухоль желточного мешка			
IA – IB стадия	X	X	X
Другие стадии	X	X	

Примечание:

¹Ovarian Cancer Treatment Recommendations. Ledermann J. et al. ESMO Clinical Practice. 2016.

^a – при хирургическом стадировании

X – рекомендуется; (X) – рекомендуется некоторыми авторами; «-» – отсутствие терапии.

27.9.2.1.2. Пациентки, у которых диагностируется дисгерминома IA стадии либо незрелая тератома G1, после полного хирургического удаления опухоли, могут наблюдаться. Во всех остальных случаях показано проведение 3–4 курсов полихимиотерапии по схеме ВЕР. В отдельных случаях при дисгерминоме IB–III стадии может быть проведено 3 курса химиотерапии по схеме ЕР. Имеются данные в пользу того, что во всех случаях I стадии герминоклеточных опухолей яичников возможно наблюдение с проведением химиотерапии только в случае рецидива, однако такая тактика требует особенно тщательного подхода к стадированию опухолевого процесса и наблюдению за пациентом после хирургического лечения.

В тех случаях, когда у пациенток исходно был повышен уровень бета-хорионического гонадотропина или альфа-фетопротеина, систематическое определение этих маркеров показано как для оценки эффективности химиотерапии, так и для наблюдения в случае достижения полной клинической регрессии.

Пациенткам, у которых не достигнута нормализация опухолевых маркеров, либо выявлено прогрессирование опухолевого процесса в ходе лечения, либо диагностирован рецидив опухоли, проводится химиотерапия второй линии по схемам VIP (цисплатин, ифосфамид, цисплатин), TIP (паклитаксел, цисплатин, ифосфамид), лучевая терапия.

27.9.2.1.3. Схемы химиотерапии.

27.9.2.1.3.1. ВЕР:

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни;

этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни;

блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10–15 мин, 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

27.9.2.1.3.2. ЕР:

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни;

этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

27.9.2.1.3.3. VIP:

этопозид 75 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

ифосфамид $1,2 \text{ г/м}^2$ в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни. Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й дни.

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

27.9.2.1.3.4. TIP:

паклитаксел 250 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия на фоне премедикации, 1-й день.

ифосфамид $1,2 \text{ г/м}^2$ в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 2–6-й дни. Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 2–6-й дни.

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 2–6-й дни.

Обязательно введение гемопоэтического колониестимулирующего фактора через 24 часа после окончания введения цитостатиков до восстановления кроветворения: кол-во нейтрофилов $>1000/\text{мл}^3$.

27.9.2.2. Опухоли стромы полового тяжа и стромальные опухоли яичников.

Злокачественные опухоли стромы полового тяжа относятся к редким опухолям, составляющим 7 % злокачественных новообразований яичников. Включают Гранулезоклеточную опухоль (наиболее часто) и опухоль из клеток Сертоли и Лейдига. Среди доброкачественных опухолей в этой Группе наиболее часто встречается фиброма. Клинически их манифестация не имеет отличительных признаков, но некоторые

из них являются гормонопродуцирующими и могут вызвать вирилизацию или симптомы избыточной продукции эстрогенов, проявляющиеся гиперплазией эндометрия или постменопаузальным кровотечением.

Эти опухоли наиболее часто выявляются в I стадии, характеризуются индолентным течением и хорошим прогнозом для пациенток. Используется классификация рака яичников.

Пациенткам с IA и IC стадией, желающим сохранить фертильность выполняется органосохраняющее лечение, однако хирургическое стадирование рекомендуется всем пациенткам. При IA и IC стадии лимфаденэктомия не показана. После завершения детородной функции должно быть выполнено хирургическое вмешательство. При низком риске рекомендуется наблюдение. Возможно определение уровня ингибина у пациенток с Гранулезоклеточной опухолью в процессе наблюдения, в случае его повышения в дооперационном периоде.

В тех случаях, когда после хирургического стадирования в ходе лапаротомии (процедура аналогична той, что рекомендуется для собственно рака яичников) устанавливается I стадия стромальной опухоли яичников, решение о тактике лечения принимается индивидуально. Возможно наблюдение, однако при наличии ряда факторов риска:

- разрыв капсулы опухоли,
- низкая степень дифференцировки,
- размер опухоли более 10 см,
- стадия IC,

может быть проведена лучевая терапия либо цисплатин-содержащая химиотерапия (схемы, аналогичные тем, что применяются при лечении герминогенных опухолей, либо комбинация карбоплатин/паклитаксел). При II–IV стадии, после хирургической циторедукции, рекомендуется лучевая терапия для локализованных опухолей или платиносодержащие схемы химиотерапии (ВЕР или карбоплатин/паклитаксел). В случае рецидивов целесообразны повторные циторедуктивные операции.

27.9.2.2.1. Лечение опухолей стромы полового тяжа (таблица 27.10).

Таблица 27.10

Лечение опухолей стромы полового тяжа¹

Стадия	Операция	Химиотерапия	Наблюдение
Гранулезоклеточная опухоль			
IA – IC стадия	X	–	X
IIA – IV стадия	X	X	
Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига			
IA стадия	X	–	X
Все стадии с низкодифференцированными или разнородными элементами	X	X	

Примечание:

¹ – Ovarian Cancer Treatment Recommendations. Ledermann J. et al. ESMO Clinical Practice. 2016.

X – рекомендуется; «–» – отсутствие терапии.

27.10. Наблюдение, сроки и объем обследования.

27.10.1. Режим наблюдения:

В течение первых двух лет – каждые 3 месяца.

3-й год – каждые 4 месяца.

4-й, 5-й годы – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно.

27.10.2. Объем обследования:

вагинальный и ректовагинальный осмотр;

определение уровня СА-125 либо маркеры AFP, бета-хорионический гонадотропин, NSE;

по показаниям выполняются УЗИ органов брюшной полости и малого таза (у пациенток, перенесших органосохраняющую операцию УЗИ ОМТ следует выполнять каждые 6 мес.), КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза, или ФДГ ПЭТ/КТ, рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;

осмотр молочных желез ежегодно.

ГЛАВА 28

ГЕСТАЦИОННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ (O01.9, D39.2, C58)

Трофобластические опухоли беременности – Группа взаимосвязанных опухолей, которые возникают в условиях ненормального оплодотворения. Они включают в себя пять клинических типов: полный пузырный занос, частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома и трофобластическая опухоль плацентарного ложа. Эти опухоли составляют менее 1 % всех злокачественных гинекологических опухолей. С одной стороны, они имеют опасный злокачественный потенциал для жизни женщин фертильного возраста, с другой, характеризуются высокой излечимостью, если к лечению приступать на ранних стадиях в соответствии с четко установленными правилами. Исторически хориокарцинома это первая злокачественная опухоль у взрослых, успешно излеченная химиотерапией.

28.1. Классификация ВОЗ трофобластических опухолей беременности^{1, 2} (2014) (таблица 28.1)

Таблица 28.1

Новообразования		Молярная беременность	
Хориокарцинома	9100/3	Пузырный занос	9100/0
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1	<i>Полный</i>	9100/0
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3	<i>Частичный</i>	9103/0
		<i>Инвазивный</i>	9100/1
Неопухолевые поражения			
Избыточно развитое плацентарное ложе		Немолярное поражение ворсин	
Узел и бляшка плацентарного ложа			

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени риска (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

²Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

³Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

Гестационные трофобластические опухоли чаще всего возникают после разрешившейся беременности, но также могут возникать после внематочной беременности, самопроизвольных и искусственных аборт. Заболеваемость трофобластическими опухолями беременности после спонтанного аборта составляет 1:15000 аборт, после нормально разрешившейся беременности – 1:150000 нормальных родов. Общая заболеваемость трофобластическими опухолями при всех видах беременности составляет 1:80000. Пузырный занос (полный и частичный) составляет приблизительно 80 % случаев трофобластических опухолей; инвазивный пузырный занос – 15 %, на долю хориокарциномы приходится 5 %.

Основные статистические показатели С58 в Беларуси

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1	4
Заболееваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0	0,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	50,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	25,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	25,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	0	0
Умерло от злокачественных новообразований	0	0
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0	1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)		0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	176	160
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	89,8	83,1

Гестационные трофобластические опухоли – удел женщин репродуктивного возраста (21–49 лет), средний возраст составляет 27 лет. Опухоль чаще локализуется в теле матки, реже – в области патологической имплантации плодного яйца – в маточной трубе, яичнике, брюшной полости. Собственных стромы и сосудов опухоль не имеет и, обладая протеолитическими свойствами, она разрушает кровеносные сосуды материнского организма, и разносится гематогенным путем чаще в легкие, влагалище, печень и мозг.

К факторам риска возникновения трофобластических опухолей относятся: возраст женщины после 40 лет, низкий уровень эстрогенов, а также недостаточность потребления витамина А и животных жиров.

28.2. Анатомические области возможной локализации опухоли.

эндометрий;
миометрий;
поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;
шейка матки;
яичники;
маточные трубы;
брюшина малого таза;
влагалище.

28.3. Классификации FIGO и TM (2016).

Для классификации трофобластических опухолей беременности используется классификация FIGO и TM.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе TM и стадиям FIGO идентична. В отличие от других локализаций – N категория (регионарные лимфатические узлы) в классификации данной патологии не применяется. Гистологическое подтверждение не требуется в том случае, если уровень β -ХГ аномально повышен. Следует отражать анамнез заболевания до начала химиотерапии. Специфичность классификации этой опухоли состоит в анализе

анатомического распространения опухоли с учетом основных прогностических факторов исхода болезни.

Способами оценки категорий Т и М являются:

Категории Т	Клиническое обследование, методы визуализации, эндоскопическое обследование, уровень β-ХГ в сыворотке крови и моче
Категории М	Клиническое обследование, методы визуализации и оценка уровня β-ХГ в сыворотке крови и моче
Категории риска	Возраст, исход предшествующей беременности, время от момента диагностики беременности, уровень β-ХГ в сыворотке крови/моче до начала лечения, размер наибольшей опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, а также учитываются результаты предыдущей неэффективной химиотерапии, чтобы рассчитать прогностический показатель, подразделяющий случаи на категории высокого и низкого риска.

28.3.1. Т – первичная опухоль.

TNM	FIGO ¹	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T2	II	Опухоль распространяется на другие генитальные структуры: влагалище, яичники, широкую связку матки, маточную трубу путем метастазирования или непосредственного распространения
M1a	III	Метастазы в легком (их)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

Примечание:

¹ стадии I–IV подразделяются на А и В согласно прогностическим показателям.

28.3.2. М – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы

M1a – метастазы в легких

M1b – метастазы в других органах

Внимание:

метастазы в гениталиях (во влагалище, яичниках, широкой связке матки, маточной трубе) классифицируются как T2;

любое поражение негенитальных структур, (непосредственная инвазия или метастазы) классифицируется как M1.

28.4. Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO (таблица 28.3)

Таблица 28.3

Прогностические факторы

Прогностический фактор	Прогностические баллы			
	0	1	2	4
Возраст, лет	<40	≥40		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Нормальная беременность	
Время от момента диагностики беременности, мес.	<4	4–6	7–12	>12
Уровень β-ХГ в сыворотке крови до начала лечения (МЕ/мл)	<10 ³	10 ³ –<10 ⁴	10 ⁴ –<10 ⁵	≥10 ⁵
Наибольшие размеры опухоли, включая матку	<3 см	3–5 см	>5 см	

Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	>8
Неэффективная химиотерапия в анамнезе			Одно лекарственное средство	Два и более лекарственных средств
Категории риска	Общий балл 6 или менее – низкий риск Общий балл 7 или более – высокий риск			

28.5. Резюме (таблица 28.4)

Таблица 28.4

ТМ и риск		Стадия
T1	Ограничена маткой	I
T2	Другие генитальные структуры	II
M1a	Метастазы в легком (их)	III
M1b	Другие отдаленные метастазы	IV
Низкий риск	Прогностический балл 6 или меньше	IA-IVA
Высокий риск	Прогностический балл 7 или больше	IB-IVB

28.6. Группировка по прогнозу (таблица 28.5)

Таблица 28.5

Группировка по прогнозу

Группа	T	M	Категория риска
I	T1	M0	Не известен
IA	T1	M0	Низкий
IB	T1	M0	Высокий
II	T2	M0	Не известен
IIA	T2	M0	Низкий
IIB	T2	M0	Высокий
III	Любая T	M1a	Не известен
IIIA	Любая T	M1a	Низкий
IIIB	Любая T	M1a	Высокий
IV	Любая T	M1b	Не известен
IVA	Любая T	M1b	Низкий
IVB	Любая T	M1b	Высокий

28.7. Диагностические мероприятия.

гинекологический осмотр (для выявления метастазов во влагалище);
начальное значение опухолевого маркера (β -ХГ), а затем еженедельно (в одной и той же лаборатории);

при возможности – анализ крови на плацентарный лактоген при подозрении на трофобластическую опухоль плацентарного ложа (для нее характерно низкое содержание β -ХГ);

УЗИ органов малого таза (для выявления опухоли в матке и распространенности опухоли в тазу);

в случаях маточного кровотечения показан кюретаж;

биопсия может быть выполнена из доступных опухолевых образований, однако следует помнить о серьезной опасности кровотечения из места биопсии;

КТ органов Грудной клетки;

КТ органов брюшной полости и таза (при наличии метастазов в легких);

МРТ головного мозга с контрастированием (всем пациенткам с метастазами или при морфологическом диагнозе хориокарцинома);

ФДГ ПЭТ/КТ;

лабораторные исследования: Группа крови и резус-фактор; анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации); HbSAg; общий анализ крови; биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, ферменты печени); общий анализ мочи; коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);

ЭКГ.

28.7.1. Контроль уровня β -ХГ

После эвакуации пузырного заноса пациентки должны быть подвергнуты динамическому контролю за уровнем β -ХГ в сыворотке крови. Он осуществляется еженедельно до тех пор, пока β -ХГ не будет определяться при последовательных трех исследованиях. Это, как правило, случается в течение 10 недель после эвакуации пузырного заноса. В последующем контроль содержания β -ХГ в крови проводится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом. Персистенция уровня β -ХГ свидетельствует о местном или метастатическом распространении болезни. При лечении динамика изменения уровня β -ХГ должна проводиться еженедельно в одной и той же лаборатории. Изменение содержания β -ХГ во время лечения является ориентиром целесообразности продолжения лечения по используемой схеме или переключения на другую.

28.7.2. Ложнопозитивный уровень содержания β -ХГ

Ложное увеличение β -ХГ может происходить из-за наличия гетерофильных антител, которые мешают качественному иммуноанализу. Такие состояния крайне редки, но ложноположительный уровень β -ХГ может ввести в заблуждение при попытке определить нарушения беременности, такие как внематочная или трофобластическая опухоли. Неправильное толкование ложноположительного теста может быть причиной неверной лечебной тактики, включая хирургию и химиотерапию, если основываться только на повышенном уровне β -ХГ. Следует заподозрить ложноположительный результат β -ХГ в случаях, если клиническая картина не соответствует лабораторным данным, если в анамнезе отсутствует беременность, если пациентки проходят лечение с постоянно низким уровнем β -ХГ, который не реагирует на лечение соответствующим образом. В редких случаях источником увеличения β -ХГ, особенно у женщин, приближающихся к менопаузе, является гипопиз.

При подозрении на ложноположительный уровень β -ХГ необходимо определить содержание этого гормона в моче, так как гетерофильные антитела не проходят через почечный фильтр.

28.8. Общие принципы лечения.

Принцип лечения пузырного заноса заключается в незамедлительном удалении содержимого матки. В случаях нежелания женщины сохранить фертильность может быть выполнена гистерэктомия.

Необходимо тщательное гистологическое исследование удаленного материала.

28.8.1. Показанием к лечению (химиотерапии) трофобластической опухоли беременности является один из ниже перечисленных признаков:

повышенный уровень β -ХГ без тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение трех недель;

рост уровня β -ХГ на 10 % и более при двух последовательных измерениях в течение двух недель;

сохраняющийся повышенным в течение 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса уровень β -ХГ;

гистологический диагноз хориокарциномы.

Эти показатели свидетельствуют о наличии не пузырного заноса, а трофобластической опухоли.

28.8.2. Выбор тактики дальнейшего лечения осуществляется в зависимости от Группы риска. Группа риска определяется количеством факторов риска, оцениваемых и суммируемых в соответствии со шкалой, разработанной ВОЗ и FIGO (таблица 28.3).

28.8.3. Принципы лечения хориокарциномы.

28.8.3.1. При лечении пациенток Группы низкого риска достаточным является проведение монокимиотерапии метотрексатом или дактиномицином.

Схемы монотерапии:

28.8.3.1.1. метотрексат 0,4 мг/кг внутривенно струйно или внутримышечно в течение 5 дней, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего);

28.8.3.1.2. дактиномицин по 12 мкг/кг внутривенно в течение 10–15 мин в течение 5 дней курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего);

28.8.3.1.3. дактиномицин 1,25 мг/м² внутривенно в течение 10–15 мин однократно каждые 2 недели;

28.8.3.1.4. метотрексат 1мг/кг внутривенно или внутримышечно в 1, 3, 5 и 7-й дни.

Кальция фолинат 0,1 мг/кг внутривенно струйно во 2, 4, 6, 8 дни, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β -ХГ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера. В случаях резистентности к одному из препаратов оправдана монотерапия вторым – в тех случаях, когда по сумме баллов пациентка остается в Группе низкого риска. В остальных случаях переходят на комбинированную химиотерапию.

28.8.3.2. При лечении пациенток Группы высокого риска показана комбинированная химиотерапия. В настоящее время схемой выбора является комбинация ЕМА-СО.

1-й день: этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин,

метотрексат 100 мг/м² внутривенно струйно и далее 200 мг/м² в виде непрерывной инфузии в течение 12 часов;

2-й день: этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин,

кальция фолинат 15 мг внутривенно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата;

8-й день: винкристин 1 мг/м² внутривенно струйно,

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β -ХГ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера.

В случаях резистентности опухоли к стандартному лечению первой линии используются цисплатин-содержащие схемы химиотерапии.

В тех случаях, когда имеется массивное поражение легких с соответствующей клинической симптоматикой, может быть целесообразна редукция дозы цитостатиков (иногда до 50 %) во избежание легочно-сердечной декомпенсации.

28.8.3.3. Схемы химиотерапии второй линии.

28.8.3.3.1. Схема ЕР-ЕМА:

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день;

цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

с 8 дня вводятся препараты по схеме ЕМА (исключая введение дактиномицина и этопозиды на второй день);

8-й день: этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин;

метотрексат 100 мг/м² внутривенно струйно и далее 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 12 часов;

9-й день: кальция фолинат 15 мг внутривенно струйно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

28.8.3.3.2. Схема PVB:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни или 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1 день;

винбластин 0,2–0,3 мг/кг внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни;

блеомицин 30 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в неделю (1, 8, 15 дни).

Курсы повторяют каждые 3 недели (начало следующего на 22-й день от начала предыдущего).

В ряде случаев локализация метастазов может требовать внесения корректив в стандартную тактику лечения. Например, метастатическое поражение головного мозга требует повышения дозы метотрексата до 1000 мг/м² в схеме ЕМА-СО. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи.

28.8.4. В случаях, если консервативное лечение не привело к регрессии опухоли (в том числе метастазов в легких, печени либо головном мозгу), следует рассматривать возможность хирургического удаления остаточной опухоли. Метастазы в селезенке из-за высокой угрозы кровотечения из селезеночных сосудов являются абсолютным показанием к спленэктомии. Хирургическое лечение в объеме гистерэктомии показано при кровотечении, которое не удастся остановить консервативными методами, а также при перфорации матки.

В зависимости от размеров и числа метастазов в головном мозгу может быть применена лучевая терапия на весь головной мозг в дозе 40 Гр. При метастатическом поражении печени может быть проведена лучевая терапия на печень в дозе 20 Гр или внутриартериальная химиотерапия. Возможно выполнение эмболизации метастазов в печени. Следует понимать, что лучевая терапия на головной мозг или печень скорее преследует цель предупреждения угрожающего жизни кровотечения, чем излечения метастатического поражения.

Основной метод лечения пациенток с трофобластической опухолью плацентарного ложа – хирургический, так как опухоль мало чувствительна к химиотерапии, и имеет место глубокое поражение миометрия. Во время операции целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении тотальной или селективной тазовой лимфаденэктомии, так как для этой опухоли характерен лимфогенный путь метастазирования. Вопрос о назначении химиотерапии решается индивидуально.

28.9. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение:

лабораторное исследование (β-ХГ) ежемесячно в течение первого года, каждые 4 месяца в течение 2 года и далее ежегодно в течение 2 лет;

гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, клиническое обследование, уточняющая диагностика (при подозрении на рецидив).

В течение года после окончания лечения необходима контрацепция (предпочтительнее гормональная).

Пациентки, успешно завершившие химиотерапию, сохраняют нормальную репродуктивную функцию. К вопросу о будущей беременности можно вернуться через год после окончания лечения при низком риске и через 2 года при опухолях высокого риска.

По данным литературы сообщено в общей сложности о 2657 беременностях после химиотерапии. Из них у 79 % женщин родились в срок доношенные дети, у 5 % наблюдались преждевременные роды, у 1 % пациенток – мертворождение, у 15 % самопроизвольные выкидыши. Несмотря на использование потенциально тератогенных препаратов, сообщений о пороках развития после химиотерапии не поступало. Нет разницы в сроках зачатия и вынашивания беременности в зависимости от схемы химиотерапии.

ГЛАВА 29 РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (С60)

29.1. Основные статистические показатели С60.

Таблица 29.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	62	76
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,4	1,7
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	41,5	22,7
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	40,0	49,3
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,8	14,7
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	7,7	13,3
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	5,9	12,5
Умерло от злокачественных новообразований	12	21
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,3	0,5
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	21,4	29,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	384	404
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	54,4	57,4

29.2. Классификация TNM (8-е изд., 2016) (таблица 29.2, 29.3).

Таблица 29.2

Классификация TNM

T – первичная опухоль	
TX	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	первичная опухоль не определяется
Tis	Рак in situ
Ta	Неинвазивная веррукозная карцинома*
T1	опухоль проникает в субэпителиальную соединительную ткань
T1a	опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань без лимфатической / сосудистой инвазии, высокая или умеренная степень дифференцировки
T1b	опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань, имеется лимфатическая / сосудистая инвазия или низкая степень дифференцировки / недифференцированная опухоль
T2	опухоль проникает в губчатое или кавернозное тело
T3	опухоль проникает в уретру
T4	опухоль проникает в другие прилежащие структуры
N – регионарные лимфатические узлы*	
NX	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых узлов
N1	пальпируемый подвижный унилатеральный паховый лимфоузел
N2	пальпируемые подвижные множественные или билатеральные паховые лимфоузлы
N3	фиксированный паховый конгломерат лимфоузлов или тазовая лимфаденопатия, унилатеральная или билатеральная
* Регионарными лимфатическими узлами для рака полового члена являются поверхностные и глубокие паховые и тазовые лимфоузлы.	

M – отдаленные метастазы				
M0	Нет признаков отдаленных метастазов			
M1	Имеются отдаленные метастазы			
Патогистологическая классификация pTNM				
Категория pT соответствует категории T. Категория pN устанавливается по данным биопсии или хирургической эксцизии.				
pNX	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов			
pN0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах			
pN1	Метастаз в одном или двух паховых лимфоузлах			
pN2	Метастазы в более чем двух лимфоузлах или билатеральные паховые метастазы			
pN3	метастазы в тазовых лимфоузлах, уни- или билатеральные, или экстранодальное распространение метастазов в регионарных лимфоузлах.			
Группировка по стадиям				
0	Tis	N0	M0	
	Ta	N0	M0	
I	T1a	N0	M0	
IIA	T1b, T2	N0	M0	
IIB	T3	N0	M0	
IIIA	T1, T2, T3	N1	M0	
IIIB	T1, T2, T3	N2	M0	
IV	T4	Любая N	M0	
	Любая T	N3	M0	
	Любая T	Любая N	M1	

Таблица 29.3

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Основные	Степень дифференцировки Лимфососудистая инвазия Инвазия в пещеристые тела	Генитальные кондиломы в анамнезе Lichen sclerosis ПУВА-терапия	Плохая гигиена
Дополнительные	HPV/p16 (наличие приводит к лучшему прогнозу)	Курение ВИЧ / иммуносупрессия	
Исследуемые	p53 (предиктор метастазов в лимфатических узлах) EGFR		

29.3. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016) (таблица 29.4).

Таблица 29.4

Гистологическая классификация рака полового члена

Злокачественные эпителиальные опухоли	
Плоскоклеточный рак	8070/3
Плоскоклеточный рак не связанный с ВПЧ	
– Плоскоклеточный рак, обычный тип	8070/3
– Псевдогиперпластическая карцинома	
– Псевдогландулярная карцинома	8075/3
– Веррукозный рак	8051/3
– Карцинома cuniculatum	
– Папиллярный плоскоклеточный рак	8052/3
– Аденоквамозный рак	8560/3
– Саркоматоидный (веретеночклеточный) рак	8074/3
– Смешанный плоскоклеточный рак	8070/3
Плоскоклеточный рак связанный с ВПЧ	

– Базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3
– Папиллярный – базалоидный рак	
– Бородавчатый рак	8054/3*
– Бородавчатый – базалоидный рак	
– Светлоклеточный плоскоклеточный рак	8084/3
– Лимфоэпителиомоподобный рак	8082/3
– Другие редкие типы рака	

Предраковые заболевания

Пенильная интраэпителиальная неоплазия	8077/2
Бородавчатая / базалоидная/ бородавчатая-базалоидная	
Дифференцированная пенильная интраэпителиальная неоплазия	8071/2*
Болезнь Педжета	8542/3

Гистологическая степень злокачественности (ISUP 2013, ВОЗ 2016)

Рекомендуется использовать 3-степенную систему определения степени дифференцировки (злокачественности, *grade, G*) опухоли, основанную на степени выраженности ядерного полиморфизма (от слабого до выраженного) и наличию/отсутствию кератинизации (ороговения).

GX – степень злокачественности не может быть установлена.

G1 – высокодифференцированный плоскоклеточный рак имеет цитологические признаки, сходные с нормальным многослойным плоским эпителием, характер роста опухоли – в виде нерегулярных скоплений («гнезд») опухолевых клеток с незначительной реакцией окружающей стромальной ткани.

G3 – низкодифференцированный рак – мелкие Группы опухолевых клеток с хаотичным характером роста, с плохо выраженным или отсутствующим ороговением, опухолевые клетки полиморфные с гиперхромными ядрами, множественными фигурами митозов, наличием выраженной десмопластической реакция окружающей стромальной ткани.

G2 – случаи которые не могут быть отнесены к G1 или G3.

29.4. Диагностические мероприятия.

29.4.1. Обязательный объем обследования.

Физикальное обследование. Регистрируются размеры, количество, локализация опухоли, тип (папиллярный, узловой, язвенный), прорастание в прилежащие структуры (подслизистую, кавернозные тела, губчатое тело, уретру), цвет и консистенция. Тщательное физикальное исследование паховых лимфоузлов. При наличии пальпируемых лимфоузлов регистрируется их размеры, сторона, количество пальпируемых узлов, подвижность, отношение с прилежащими структурами, наличие лимфостаза.

Биопсия опухоли (инцизионная, трепан-биопсия, соскоб либо эксцизионная)

Биопсия увеличенного лимфоузла (аспирационная, трепан-биопсия либо открытая биопсия)

УЗИ органов брюшной полости, малого таза, паховых зон, полового члена

Рентгенография органов Грудной клетки

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, билирубин, глюкоза).

Коагулограмма, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), определение Группы крови и резус-фактора, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно)

29.4.2. Дополнительные методы обследования (таблица 29.5).

КТ таза, органов брюшной полости

остеосцинтиграфия

Таблица 29.5

Дополнительные методы обследования

Уровень распространения	Методы исследования	
	Обязательные	Дополнительные
Первичная опухоль	Физикальный осмотр Цитология или гистология	УЗИ, МРТ полового члена

Регионарные лимфоузлы	Физикальный осмотр Цитология или гистология	УЗИ паховых зон, КТ
Отдаленные метастазы	УЗИ органов брюшной полости, таза Рентгенография Грудной клетки	КТ таза ¹ или брюшной полости ² Остеосцинтиграфия (при наличии симптоматики)

Примечания:

¹ При наличии метастазов в паховых лимфоузлах

² При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах

29.5. Общие принципы лечения.

29.5.1. Лечение первичной опухоли полового члена.

29.5.1.1. Пенильная интраэпителиальная неоплазия.

Проводится органосохраняющее лечение. На первом этапе выполняется циркумцизия. Могут применяться лазерное лечение (CO² или Nd:YAG лазер), криотерапия, электрокоагуляция, аппликации 5-флуороурациловой мази или местная эксцизия. Выбор метода зависит от предпочтений хирурга и имеющихся возможностей.

29.5.1.2. Рак полового члена Ta-1 G1-2.

Пациентам, которые гарантированно будут соблюдать сроки диспансерного наблюдения, проводится органосохраняющее лечение (лазерная терапия, местная эксцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия). Перед проведением брахитерапии рекомендуется выполнение циркумцизии. Пациентам, которые не смогут соблюдать режим диспансерного наблюдения, показана резекция или ампутация полового члена.

29.5.1.3. Рак полового члена T1G3, T2 и более.

Стандартным методом лечения является хирургический. В зависимости от распространенности опухоли могут применяться глансэктомия, резекция полового члена, ампутация полового члена (пенэктомия) либо эмаскуляция. Для обеспечения радикальности операции при резекции полового члена достаточно отступить от видимого или пальпируемого края опухоли 5 мм с исследованием краев отсечения.

Органосохраняющее лечение (местная эксцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия) может проводиться только у незначительной части пациентов, у которых опухоль занимает не более половины головки полового члена, и которые готовы строго соблюдать режим диспансерного наблюдения. Лучевая терапия может проводиться при размерах опухоли не превышающих 4 см в наибольшем измерении.

29.5.1.4. Местный рецидив.

При местном рецидиве после органосохраняющего лечения при условии отсутствия инвазии в кавернозные тела полового члена рекомендуется проведение повторного органосохраняющего лечения. При более глубоко инфильтрирующем рецидиве выполняется ампутация полового члена либо эмаскуляция.

29.5.2. Тактика лечения в зависимости от состояния регионарных лимфоузлов.

29.5.2.1. Тактика лечения при непальпируемых регионарных лимфоузлах.

Успех лечения определяется состоянием регионарных лимфатических узлов. При метастазировании в регионарные лимфоузлы лимфаденэктомия является единственным эффективным методом лечения. Отбор пациентов для этой операции основан на оценке прогностических факторов.

29.5.2.1.1. Низкий риск метастазов в регионарных лимфоузлах (pTis-pTaG1-2 или pT1G1)

Проводится диспансерное наблюдение. При невозможности соблюдения режима диспансеризации выполняется модифицированная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

29.5.2.1.2. Умеренный риск метастазов в регионарных лимфоузлах (pT1G2)

При определении лечебной тактики необходимо учитывать наличие сосудистой или лимфатической инвазии и характер роста первичной опухоли. При отсутствии сосудистой

или лимфатической инвазии и при поверхностном росте опухоли рекомендуется диспансерное наблюдение. При строгом соблюдении диспансерного режима также возможно наблюдение. При наличии сосудистой или лимфатической инвазии, или инфильтрирующего роста опухоли выполняется модифицированная паховая лимфодиссекция.

При обнаружении метастазов в паховых лимфоузлах по данным экспресс-гистологического исследования в ходе выполнения модифицированной паховой лимфаденэктомии объем операции расширяется до радикальной паховой лимфаденэктомии со стороны обнаружения метастазов.

29.5.2.1.3. Высокий риск метастазов (pT2 или G3).

Выполняется модифицированная или радикальная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

29.5.2.2. Лечение при пальпируемых регионарных лимфоузлах.

При первичном обращении примерно у 50 % пациентов с пальпируемыми паховыми лимфоузлами их увеличение связано с реактивным воспалением. Однако, если увеличение лимфоузлов наблюдается происходит в течение периода наблюдения после лечения первичного очага, то практически у 100 % пациентов выявляется их метастатическое поражение. Поэтому состояние незначительно увеличенных паховых лимфоузлов целесообразно оценивать через 3–6 недель после операции по поводу первичного очага.

29.5.2.2.1. Стандартом лечения пациентов с пальпируемыми лимфоузлами и позитивными результатами биопсии увеличенных лимфоузлов является радикальная паховая лимфаденэктомия. При обнаружении двух и более пораженных лимфоузлов или прорастании метастатической опухолью капсулы лимфоузла показана тазовая лимфаденэктомия. При тазовой лимфаденэктомии удаляются наружные подвздошные и запирающие лимфоузлы (проксимальная Граница: бифуркация общих подвздошных артерий, латеральная: подвздошно-паховый нерв, медиальная: запирающий нерв).

Если в контралатеральной паховой области не выявляется пальпируемых лимфоузлов, то там сначала выполняется модифицированная лимфаденэктомия.

29.5.2.2.2. Пациентам с фиксированными конгломератами паховых лимфоузлов или с метастазами в тазовых лимфоузлах (по данным УЗИ, КТ или МРТ) показана индукционная химиотерапия либо предоперационная лучевая терапия и, при достижении частичного или полного эффекта, радикальная пахово-подвздошная лимфаденэктомия. В качестве неoadъювантной терапии показано 3–4 курса цисплатина и флуороурацила. Предоперационная лучевая терапия увеличивает риск послеоперационных осложнений.

29.5.2.2.3. При появлении пальпируемых лимфоузлов в ходе диспансерного наблюдения возможны два варианта лечения: а) двусторонняя радикальная паховая лимфаденэктомия или б) при длительном сроке предшествующей ремиссии радикальная паховая лимфаденэктомия только на стороне развившихся метастазов.

29.5.2.2.4. Адъювантная химиотерапия рекомендуется при наличии двух и более пораженных лимфоузлов или при наличии прорастания метастатической опухолью капсулы лимфоузла. В адъювантном режиме проводятся 2–4 курса цисплатина + флуороурацил или 12-недельный курс винкристина, метотрексата и блеомицина (VBM).

29.5.2.2.5. При наличии у пациента первичной опухоли и регионарных метастазов хирургическое лечение обеих локализаций проводится одномоментно. У пациентов с метастазами в тазовых лимфоузлах лечение начинается с проведения индукционной химиотерапии, после чего в зависимости от ответа опухоли проводится радикальная либо паллиативная операция, либо лучевая терапия.

29.5.2.3. Виды паховой лимфаденэктомии.

29.5.2.3.1. Радикальная паховая лимфаденэктомия

В ходе операции производится удаление клетчатки с лимфоузлами в зоне ограниченной следующими линиями: *сверху* – линия, соединяющая верхний край наружного пахового кольца и переднюю верхнюю ость подвздошной кости, *латерально* – линия, проведенная вертикально вниз от передней верхней ости подвздошной кости длиной 20 см, *медиально* – линия, проведенная вертикально вниз от лонного бугорка

длиной 15 см, *снизу* – горизонтальная линия, соединяющая нижние края вертикальных Границ лимфодиссекции. Учитывая анатомию сосудов паховой области, предпочтительным является разрез на 2–3 см ниже и параллельно паховой связке между вертикальными Границами лимфодиссекции. Плоскость диссекции кожных лоскутов лежит между поверхностным и глубоким слоями поверхностной фасции. Верхний кожный лоскут выделяется кверху до уровня на 4 см выше паховой связки, а нижний – до нижней Границы лимфодиссекции. Для укрытия бедренных сосудов портняжная мышца отсекается от *spina iliaca anterior superior*, перемещается медиально и фиксируется сверху к паховой связке, а медиально и латерально к мышцам, прилежащим к бедренным сосудам.

29.5.2.3.2. Модифицированная паховая лимфаденэктомия.

Отличается от радикальной меньшей длиной кожного разреза и уменьшением Границ лимфодиссекции (латеральная Граница – бедренная артерия, нижняя Граница – *fossa ovalis*), а также сохранением большой подкожной вены бедра и отсутствие необходимости перемещения *m. sartorius*. Эти отличия позволяют снизить количество осложнений, при сохранении радикальности и диагностической ценности операции.

29.5.3. Лечение при наличии отдаленных метастазов.

29.5.3.1. Ввиду низкой эффективности химиотерапии при метастатическом раке полового члена, это лечение показано только в отдельных случаях. Решение о проведении химиотерапии принимается с учетом возраста, физического состояния, наличия симптоматики, обусловленной заболеванием, и предпочтений пациента. Чаще всего используются комбинации цисплатина и фторурацила или цисплатина, блеомицина и метотрексата.

29.5.3.2. Схемы полихимиотерапии:

29.5.3.2.1. Цисплатин + фторурацил.

Цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Флуороурацил 750–1000 мг/м²/день внутривенно в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение четырех дней (с 1-го по 4-й включительно).

Повторные курсы каждые 3–4 недели.

29.5.3.2.2. Цисплатин + блеомицин + метотрексат

Цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

Метотрексат 25 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Следующий курс через 21 день.

29.5.3.2.3. ВМ (винкристин + метотрексат + блеомицин).

Винкристин 1 мг внутривенно струйно в 1-й день.

Блеомицин 15 мг внутривенно в течение 10 мин через 6 и через 12 часов после винкрестина.

Метотрексат 30 мг внутрь на 3-й день.

Продолжительность курса 7 дней. Проводится 8–12 курсов амбулаторно.

29.6. Прогноз.

Основным прогностическим фактором при раке полового члена является состояние регионарных лимфоузлов. Прогноз также зависит от целого ряда факторов: местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, формы роста опухоли (экзофитная или инфильтративная), инвазии опухоли в лимфатические или кровеносные сосуды, количества пораженных лимфоузлов, наличия или отсутствия прорастания опухолью капсулы лимфоузла.

29.7. Наблюдение, сроки и объем обследования.

В связи с наружной локализацией полового члена и паховых лимфоузлов, наблюдение основывается на осмотре и физикальном исследовании. Дополнительные методы исследования (УЗИ, КТ, рентгенография легких) используются по показаниям.

Наблюдение проводится с учетом распространенности процесса и проведенного лечения (таблица 29.6).

Таблица 29.6

Наблюдение, сроки и объем обследования

	Интервал после лечения		Обследования	Минимальная длительность наблюдения
	1–2 год	3–5 год		
Первичная опухоль				
Органосохраняющее лечение	3 мес.	6 мес.	Физикальное обследование/самообследование. Повтор биопсии после местного или лазерного лечения карциномы in situ	5 лет
Органоуносящее лечение	3 мес.	12 мес.	Физикальное обследование/самообследование.	5 лет
Регионарные лимфоузлы				
Наблюдение	3 мес.	6 мес.	Физикальное обследование/самообследование.	5 лет
pN0 при первичном лечении	3 мес.	12 мес.	Физикальное обследование/самообследование. Опционально: тонкоигольная биопсия.	5 лет
pN+ при первичном лечении	3 мес.	6 мес.	Физикальное обследование/самообследование. Опционально: тонкоигольная биопсия/КТ/МРТ	5 лет

ГЛАВА 30 РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61)

30.1. Основные статистические показатели (таблица 30.1).

Таблица 30.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	3 122	4 235
Заболеемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	70,9	95,7
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	3,0	9,6
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	35,2	39,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	46,3	34,4
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	15,5	16,2
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	10,3	5,5
Умерло от злокачественных новообразований	857	882
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	19,5	19,9
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	27,5	20,8
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	12 016	20 521
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	29,1	29,7

30.2. Гистологическая классификация (ВОЗ 2016 г.).

Различают следующие гистологических формы злокачественных опухолей предстательной железы:

1. Эпителиальные опухоли:

Железистая неоплазия (ацинарная аденокарцинома и ее варианты, простатическая интраэпителиальная неоплазия high grade, внутрипротоковая карцинома и протоковая аденокарцинома и ее варианты, уротелиальная карцинома).

Сквамозная неоплазия (базальноклеточная карцинома).

2. Нейроэндокринные опухоли:

Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.

Мелко- и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

3. Мезенхимильные опухоли.

4. Поражение предстательной железы при лимфопролиферативных заболеваниях.

5. Прочие опухоли.

6. Опухоли метастатического происхождения из иных локализаций.

Гистологическая классификация опухолей предстательной железы (ВОЗ 2016).

Эпителиальные опухоли

Железистые новообразования

Аденокарцинома (ацинарная) 8140/3

Атрофическая

Псевдогиперпластическая

Микрокистозная

Пенистоклеточная (Foamy glands)

Муцинозная (коллоидная) 8480/3

Перстневидно-клеточная 8490/3

Плеоморфная гиганто-клеточная

Саркоматоидная 8572/3

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN)

high grade III (PIN III) 8148/2

Внутрипротоковый рак 8500/2

Протоковый рак 8500/3

Крибриформный 8201/3

Папиллярный 8260/3

Солидный 8230/3

Переходно-клеточный рак 8120/3

Плоскоклеточные новообразования

Железисто-плоскоклеточный рак 8560/3

Плоскоклеточный рак 8070/3

Базально-клеточный рак 8147/3

Нейроэндокринные опухоли

Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой 8574/3

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль 8240/3

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак 8041/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак 8013/3

Мезенхимильные опухоли

Стромальная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом 8935/1

Стромальная саркома 8935/3

Лейомиосаркома 8890/3

Рабдомиосаркома 8900/3

Лейомиома 8890/0

Ангиосаркома 9120/3

Синовиальная саркома 9040/3

Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1
Остеосаркома	9180/3
Недифференцированная полиморфноклеточная саркома	8802/3
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
Солитарная фиброзная опухоль, злокачественная	8815/3
Гемангиома	9120/0
Зернистоклеточная опухоль	9580/0

Гематолимфоидные опухоли

Различные опухоли

Цистаденома	8440/0
Нефробластома	8960/3
Рабдоидная опухоль	8963/3

Герминоклеточные опухоли

Светлоклеточная аденокарцинома	8310/3
Меланома	8720/3
Параганглиома	8693/1
Нейробластома	9500/3

Метастатические опухоли.

Ацинарная аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака предстательной железы (далее – РПЖ). На ее долю приходится более 95 % всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее рассмотрение касается только ацинарной аденокарциномы и ее вариантов).

30.2.1. Гистопатологическая дифференцировка.

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна включать определение степени злокачественности опухоли.

Согласно обновленным рекомендациям международного общества уроморфологов (ISUP) в настоящее время стандартной считается система оценки морфологической степени злокачественности по Глисона. Система Глисона предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы от наиболее зрелых (тип 1) до недифференцированных (тип 5). Суммарный показатель (сумма Глисона, Gleason score) оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком. При наличии двух вариантов гистоструктуры в образце ткани оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем их арифметического сложения. Если присутствует только один вариант гистоструктуры, то его значение удваивается. При наличии трех вариантов гистоструктуры оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем прибавления к наиболее распространенному варианту наиболее низкодифференцированного вне зависимости от его объема. Если в исследуемом материале преимущественно встречаются низкодифференцированные формы аденокарциномы (4/5 тип), то обнаружение <5 % более высоко дифференцированных вариантов опухоли (тип 2–3) не учитывается. В материале биопсии предстательной железы значение суммы Глисона ≤ 4 не может быть установлено.

Консенсусом международного общества уроморфологов по раку предстательной железы (ISUP) в ноябре 2014 года предложено выделение Групп степени дифференцировки аденокарциномы предстательной железы. Деление на Группы дифференцировки аденокарциномы предстательной железы относит высокодифференцированные формы рака с суммой Глисона ≤ 6 к Группе 1, а недифференцированные формы рака с суммой Глисона 9–10 к Группе 5. Аденокарцинома предстательной железы с суммой Глисона 7 может относиться к Группе 2 (сумма Глисона 3+4) и к Группе 3 (сумма Глисона 4+3) – таблица 30.2.

30.3. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016).

30.3.1. Правила классификации

Классификация применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания.

Процедуры оценки Т, N и М категорий:

Категория «Т» – физикальное обследование, эндоскопические методы, биопсия, биохимические тесты;

Категория «N» – физикальное обследование и визуализация;

Категория «M» – физикальное обследование, визуализация, исследование скелета и биохимические тесты.

Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, которые в большинстве случаев расположены ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

30.3.2. Клиническая классификация TNM

Т – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль клинически не проявляется и не пальпируется.

T1a – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет 5 % и менее резецированной ткани.

T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5 % резецированной ткани.

T1c – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (например, в связи с повышенным уровнем простатспецифического антигена).

T2 – Пальпируемая опухоль, находящаяся в пределах предстательной железы.

T2a – опухоль поражает половину одной доли или меньше.

T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T2c – опухоль поражает обе доли предстательной железы.

T3 – опухоль распространяется за капсулу предстательной железы*

T3a – экстракапсулярное распространение (унилатеральное или билатеральное), включая микроскопические поражения шейки мочевого пузыря.

T3b – опухоль распространяется на семенной пузырек(ки).

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков: наружный сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенки таза.

* **Примечание:** инвазия опухоли верхушки (апикальной части) или капсулы предстательной железы (но не за ее пределы) классифицируется как T2, а не T3.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Примечание: метастатические очаги не более 0,2 см в лимфатических узлах классифицируются как микрометастазы и обозначаются – pNmi.

M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют.

M1 – есть отдаленные метастазы.

M1a – поражение не регионарных лимфатических узлов.

M1b – поражение костей.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

Примечание: если имеется более, чем одна локализация метастазов, должна использоваться более распространенная категория классификации. Наиболее распространенной (далеко зашедшей) является категория pM1c.

30.3.3. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pM1 – микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы. Категорий pM0 и pMX не существует. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории T.

30.3.4. G – Гистопатологические Группы дифференцировки (таблица 30.2).

GX – степень дифференцировки не может быть установлена

Таблица 30.2

Гистопатологические Группы дифференцировки

Группы дифференцировки	Значение суммы Глисона	Сумма Глисона
1	≤6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9–10	4+5; 5+4; 5+5

30.3.5. Стадии.

В зависимости от сочетания критериев T, N и M определяется стадия заболевания (таблица 30.3):

Таблица 30.3

Группировка по стадиям

Стадия I	T1, T2a	N0	M0
Стадия II	T2b, T2c	N0	M0
Стадия III	T3, T4	N0	M0
Стадия IV	любая T	N1	M0
	любая T	любая N	M1

Примечание: возможно также использование прогностических Групп AJCC для рака предстательной железы.

30.3.6. Прогностические факторы (таблица 30.4).

Таблица 30.4

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Факторы внешней среды
Основные	Сумма Глисона, Группа дифференцировки, стадия TNM, уровень ПСА	Коморбидность, возраст, общее состояние здоровья	
Дополнительные	Уровень щелочной фосфатазы (при наличии метастазов в костях), количество пораженных столбиков ткани при первичной биопсии и степень (%) их поражения.		

30.4. Диагностические мероприятия.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза).

30.4.1. Определение уровня простатспецифического антигена (далее – ПСА).

ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ. Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволят заподозрить РПЖ и служит показанием к биопсии предстательной железы, в настоящее время дискутируется, поскольку установлено, что у мужчин с очень низкими значениями ПСА выявляется существенное количество раков, в том числе клинически значимых. У пациентов старше 60 лет

пороговым значением ПСА целесообразно считать 4 нг/мл, у пациентов 45–55 лет пороговый уровень может быть снижен до 2,5–3 нг/мл.

Уровень ПСА может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (далее – ДГПЖ), остром простатите, клинически выраженном обострении хронического простатита, а также после биопсии, трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), аденомэктомии, массажа и пальцевого ректального исследования предстательной железы, езды на велосипеде, эякуляции накануне исследования. При длительном приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) уровень ПСА снижается примерно до 1/2 от исходного уровня. Несмотря на то, что после пальцевого ректального исследования отмечается повышение уровня ПСА, этот сдвиг клинически незначим и находится в пределах ошибки используемых в настоящее время реактивов для определения ПСА. Во избежание ложных значений после ТУРП или биопсии предстательной железы, исследование уровня ПСА рекомендуется выполнять не ранее, чем через 4 недели после вмешательства.

Для снижения количества ложно-положительных значений ПСА при небольшой степени его повышения при возможности могут применяться следующие модификации ПСА: плотность ПСА, возраст-специфический уровень ПСА, молекулярные формы ПСА, включая индекс здоровья предстательной железы, скорость прироста ПСА и время удвоения ПСА.

Начальный уровень ПСА является важным параметром для оценки степени распространенности опухоли. Исходя из этого, необходимо избегать назначения гормонального лечения стабильным пациентам с РПЖ до измерения у них уровня ПСА. Известно, что уровень ПСА более 100 нг/мл почти однозначно указывает на наличие у пациента отдаленных метастазов, и наоборот, метастазы выявляются крайне редко при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях и ПСА менее 20 нг/мл.

30.4.2. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

Пальцевое ректальное исследование играет важную роль в диагностике РПЖ и является обязательным при подозрении на РПЖ. В большинстве случаев РПЖ локализуется в периферических отделах железы и может быть обнаружен при пальцевом ректальном исследовании при объеме опухоли более 2 мл. В 18 % случаев при пальцевом ректальном исследовании можно заподозрить наличие опухоли в предстательной железе независимо от уровня ПСА. Наличие характерных для рака изменений, выявляемых при ПРИ, связано с последующим выявлением высокозлокачественных низкодифференцированных опухолей и является прямым показанием к биопсии предстательной железы.

30.4.3. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ).

Классической картиной РПЖ при ТрУЗИ является наличие гипоехогенного узла или зоны в периферическом отделе предстательной железы. Однако значительная часть опухолей могут быть изоэхогенными и неотличимыми от нормальной ткани железы. Такие опухоли выявляются только при проведении систематической биопсии предстательной железы. В настоящее время основное значение ТрУЗИ состоит в обеспечении систематической биопсии. ТрУЗИ используется для определения местной распространенности процесса, однако точность диагностики прорастания капсулы предстательной железы или инвазии семенных пузырьков находится на низком уровне.

30.4.4. Биопсия предстательной железы.

Необходимость выполнения пациенту биопсии предстательной железы основывается на данных анализа ПСА и/или ПРИ. Тем не менее, само по себе только изолированное повышение уровня ПСА не требует немедленного выполнения биопсии предстательной железы т.к. его причиной могут быть факторы, отличные от РПЖ. При выявлении изолированного повышения уровня ПСА, перед назначением биопсии предстательной железы анализ следует повторить спустя две-три недели, исключив факторы, которые могут повлиять на результат исследования (напр. эякуляция, манипуляции затрагивающие предстательную железу, простатит). Рутинное назначение

антибиотиков у пациентов без симптомов простатита с целью снижения уровня ПСА не показано. При исключении иных факторов, которые могли повлиять на уровень ПСА, необходимо перейти к выполнению биопсии предстательной железы. При назначении биопсии предстательной железы учитываются такие факторы, как возраст пациента, наличие хронической патологии, а также возможные противопоказания к дальнейшему лечению, связанные с сопутствующими заболеваниями.

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы либо из пальпируемого узла, либо как минимум из 12 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия). Показаниями к биопсии предстательной железы служат (1) повышение уровня ПСА и/или (2) подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании. Противопоказаниями к выполнению биопсии являются острый простатит и неконтролируемая коагулопатия.

Биопсия из пальпируемого образования в предстательной железе под контролем пальцевого ректального исследования может выполняться при сочетании четко пальпируемой опухоли и высокого уровня ПСА. В остальных случаях рекомендуется выполнение систематической мультифокальной биопсии под контролем ТрУЗИ. Для биопсии под контролем ТрУЗИ используется игла 18G, столбики ткани следует получать из заднелатеральных отделов железы, поскольку поражение этих зон встречается чаще всего. При отрицательных данных систематической биопсии и сохранении показаний к ее повтору рекомендуется проведение второй серии мультифокальной систематической биопсии или сатурационной биопсии. Показаниями для повторной биопсии являются:

- нарастание или персистенция повышенного уровня ПСА;
- патология при пальцевом исследовании;
- наличие атипичской мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) в предшествующих биоптатах;

- распространенная (выявленная в трех и более биоптатах) простатическая интраэпителиальная неоплазия (high grade PIN) в предшествующих биоптатах;

- наличие атипичных желез, расположенных сопредельно с простатической интраэпителиальной неоплазией (high grade PIN) в предшествующих биоптатах;

- обнаружение внутрипротоковой карциномы в предшествующих биоптатах;

При возможности, перед проведением повторной биопсии целесообразно выполнить мультипараметрическую МРТ (мпМРТ) таза. Обнаружение подозрительных патологических очагов в предстательной железе по данным мпМРТ также является показанием для повторной биопсии предстательной железы. Повторная биопсия должна включать систематическую биопсию и дополнительные точки биопсии из узлов, визуализированных при мпМРТ (если она выполнялась).

Для снижения риска осложнений мультифокальной биопсии рекомендовано использование антибиотикопрофилактики: 500 мг ципрофлоксацина внутрь каждые 12 часов, начиная за 2–3 часа до процедуры и далее 1–3 суток. При развитии выраженных септических осложнений показана немедленная госпитализация в стационар.

Болевые ощущения при проведении систематической биопсии под контролем ТрУЗИ могут быть значительно уменьшены при применении трансректальной перипростатической инфильтрации анестетиком под контролем ТрУЗИ. Для анестезии используется 5–10 мл 1–2 % раствора лидокаина с каждой стороны.

30.4.5. Морфологическое исследование биоптата

При гистологическом исследовании полученного при систематической биопсии материала, необходимо отметить наличие простатической интраэпителиальной неоплазии, атипичской мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) или рака в препарате. В случае выявления аденокарциномы морфолог должен отразить в заключении следующие показатели, имеющие важное прогностическое значение: первичный и вторичный показатели Глисона, сумма Глисона; количество столбиков ткани с опухолью из всех предоставленных; длина опухоли в каждом столбике ткани и/или процент опухоли в каждом столбике ткани.

30.4.6. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика

Применяются для диагностики и стадирования первичной опухоли (мпМРТ) и диагностики метастазов (остеосцинтиграфия, КТ либо МРТ таза и брюшной полости, позитронно-эмиссионная томография с холином).

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) таза обладает высокой чувствительностью в отношении очагов низкодифференцированного РПЖ (сумма Глисона ≥ 7), но не улучшает выявляемость клинически незначимых форм рака. Для достижения максимальной эффективности метода необходимо сочетание режима T2 с диффузионно-взвешенной визуализацией, а также применение динамического контрастирования. Данный метод может применяться для повышения точности диагностики при назначении повторной биопсии предстательной железы, а также для выбора метода лечения у пациентов с низким онкологическим риском (например, для планирования брахитерапии). Наибольшую эффективность мультипараметрическая МРТ таза демонстрирует в выявлении местно-распространенных форм РПЖ, чувствительность метода в этом случае зависит от степени инвазии перипростатических тканей и опыта/квалификации специалиста, интерпретирующего результаты исследования. Таким образом, мпМРТ может использоваться для определения местной распространенности первичной опухоли у пациентов с промежуточным и высоким риском (ПСА ≥ 10 нг/мл или сумма Глисона ≥ 7 или cT2b-cT4). При планировании повторной биопсии предстательной железы, выполнение мпМРТ таза целесообразно не ранее чем через три месяца после предыдущей биопсии предстательной железы.

Остеосцинтиграфия показана при наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (cT3-4), уровне ПСА >20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7 . При выявлении зон гиперфиксации радиофармпрепарата показано рентгенологическое исследование этих зон. Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов выполняется КТ либо МРТ таза.

КТ или МРТ таза и брюшной полости используется для выявления регионарных или отдаленных лимфогенных или висцеральных метастазов. Риск регионарных метастазов минимален при клинически локализованном РПЖ (cT1-2), уровне ПСА <10 нг/мл, и сумме Глисона <7 .

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином, меченым ^{11}C или ^{18}F , обладает высокой специфичностью в отношении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов при РПЖ, однако низкой чувствительностью и, в связи с этим, не рекомендуется для первичного стадирования. Эффективность ПЭТ с простат-специфичным мембранным антигеном (PSMAPEТ/СТ) находится в стадии изучения.

30.5. Стадирование.

Наиболее ценным методом предсказания патологической стадии опухоли является комбинация уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени местной распространенности (сТ). На основании этих же данных до начала лечения определяется степень онкологического риска для каждого пациента. Под степенью онкологического риска понимают вероятность развития возврата заболевания после проведенного лечения. Определение степени онкологического риска крайне важно с точки зрения правильного выбора последующего лечения.

Группы риска рецидива заболевания после проведенного лечения у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы (таблица 30.5).

Таблица 30.5

Группы риска рецидива заболевания

Категория РПЖ	Локализованный рак			Местно-распространенный рак
	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
Предикторы	ПСА <10 нг/мл и	ПСА 10–20 нг/мл или	ПСА >20 нг/мл или	Любой ПСА, любая сумма Глисона

	сумма Глисона<7 и сT1-сT2a	сумма Глисона=7 или сT2b	сумма Глисона>7 или сT2c	при сT3-сT4 или N1
--	-------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------

30.6. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование с выполнением пальцевого ректального исследования;
 определение уровня ПСА в крови до применения любых методов лечения;
 общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза), общий анализ мочи;
 биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием биоптата;
 ТрУЗИ (при выполнении систематической биопсии);
 КТ либо МРТ таза (у пациентов с промежуточным риском и выше);
 остеосцинтиграфия (у пациентов с высоким риском, у пациентов с местно-распространенным РПЖ, или при наличии жалоб на боли в костях)
 УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и/или нарушении функции почек).
 перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются: анализ крови на глюкозу, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), определение Группы крови и резус-фактора, ЭКГ
 Дополнительные исследования (по показаниям):
 мультипараметрическая МРТ (T1, T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения, динамическое контрастирование)
 КТ/МРТ брюшной полости (при наличии поражения лимфоузлов на КТ/МРТ таза)
 рентгенография органов Грудной клетки;
 рентгенологическое обследование зон гиперфиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии;
 УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
 посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (перед операциями со вскрытием мочевых путей).

30.7. Лечение клинически локализованного РПЖ (сT1–2N0M0).

Возможными вариантами лечения локализованного РПЖ являются:
 радикальная простатэктомия ± адьювантная лучевая терапия;
 лучевая ± гормональная терапия;
 активное наблюдение (отсроченное лечение);
 динамическое наблюдение.
 Радикальными методами лечения РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе. Отсроченное лечение включает активное наблюдение (active surveillance) и динамическое наблюдение (watchful waiting).

30.7.1. Активное наблюдение.

Значительное количество пациентов с выявленным РПЖ (в особенности при скрининге) не требуют немедленного начала специального лечения. Это связано наличием у них клинически незначимых форм РПЖ с очень низким онкологическим риском. Отложив начало лечения можно сохранить качество жизни у данных пациентов и избежать возможных осложнений, которые могут быть более значимыми чем лечебный эффект при данных формах РПЖ. Понятие активного наблюдения относится к Группе пациентов с клинически незначимыми формами рака, как правило моложе 70 лет с низкой коморбидностью, которые потенциально подлежат радикальному лечению. Целью активного наблюдения является сохранение качества и полноценности жизни пациента без ущерба для онкологических результатов.

Активное наблюдение может быть рекомендовано пациентам моложе 70 лет с клинически незначимыми формами РПЖ: клиническая стадия сT1-сT2a, ПСА ≤10 нг/мл, плотность ПСА<0,15 нг/мл/см³, сумма Глисона≤6, выявление рака не более чем в 2–3 биопсийных столбиках и его объем не более половины каждого столбика. Биопсия

предстательной железы при этом должна была выполнена с соблюдением всех необходимых требований, включая не менее 12 биоптатов (точек).

В качестве основных методов контроля при наблюдении используются ПСА, ПРИ, повторная биопсия предстательной железы с или без мпМРТ. Анализ ПСА и ПРИ выполняются не реже одного раза в 6 месяцев. При отсутствии подозрения на прогрессирование на основании других критериев наблюдения, повторная рутинная биопсия выполняется не реже одного раза в два года.

Показанием к радикальному лечению являются любой из перечисленных критериев: увеличение сТ по результатам ПРИ, увеличение числа положительных столбиков в биоптате и/или их длины, увеличение суммы Глисона в биопсийном материале. Менее значимым признаком может быть уменьшение времени удвоения ПСА (<36 мес.).

30.7.2. Динамическое наблюдение.

Динамическое наблюдение (управляемое паллиативное лечение) может осуществляться у пациентов с подтвержденным РПЖ при наличии выраженной сопутствующей патологии и низкой ожидаемой продолжительностью жизни (менее 10 лет). Речь, как правило, идет о пациентах старше 70 лет с локализованными формами РПЖ, не подлежащих радикальному лечению из-за риска, связанного с сопутствующими заболеваниями. При условии отсутствия каких-либо клинических симптомов РПЖ у данных пациентов, начало лечения может быть отложено. Целью динамического наблюдения является предотвращение проявления побочных эффектов и токсичности лечения (в особенности гормонального), что является важным фактором сохранения качества жизни. Динамическое наблюдение проводится до развития местного или системного прогрессирования или появления жалоб, связанных с РПЖ.

30.7.3. Радикальная простатэктомия.

Является основным видом лечения пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском, ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к операции. Операция также показана у молодых пациентов РПЖ в стадии сT1aN0M0 с предполагаемой продолжительностью жизни 15 лет и более, особенно при низкодифференцированных опухолях.

Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков и простатического отдела уретры. Расширенная тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ), выполняемая при радикальной простатэктомии должна включать удаление лимфатических узлов из запирающей ямки (в том числе расположенных краниально и каудально от запирающего нерва), удаление узлов, расположенных медиально и латерально относительно внутренней подвздошной артерии, удаление лимфатических узлов, расположенных по ходу наружной подвздошной артерии и вены. Проксимальной Границей расширенной лимфодиссекции является бифуркация общей подвздошной артерии или место перекреста мочеочника с общей подвздошной артерией.

Необходимость выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии зависит от степени онкологического риска у конкретного пациента. У пациентов с низким онкологическим риском тазовая лимфодиссекция может не выполняться. Использование ограниченной ЛАЭ нецелесообразно. У пациентов с промежуточным и высоким риском показано выполнение расширенной тазовой ЛАЭ. Тщательная лимфодиссекция играет роль в диагностике и стадировании РПЖ. Точность определения pN при расширенной тазовой ЛАЭ составляет 94 %.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия, предложенная P. Walsh и P. Donker (1982) предполагает сохранение симпатических нервов, проходящих в составе сосудисто-нервных пучков, кзади и латеральнее предстательной железы. Это может способствовать сохранению эректильной функции в 50–70 % случаев, однако может ухудшить онкологические результаты операции при неправильном отборе пациентов для нервосберегающей простатэктомии. Только пациенты с низкой вероятностью экстракапсулярного распространения рака (локальный статус опухоли сT1c, сумма Глисона <7 и ПСА <10 нг/мл) являются кандидатами для нервосберегающей радикальной простатэктомии. Мультипараметрическая МРТ может быть использована в качестве

вспомогательного метода для отбора пациентов, подходящих для выполнения нервосберегающей простатэктомии. Если во время хирургического вмешательства возникает подозрение на наличие остаточной опухоли, необходимо удалить сосудисто-нервный(ые) пучок(и).

Частота недержания мочи после операции может быть снижена при тщательном сохранении дистального сфинктера мочевого пузыря и достаточной длины мембранозной уретры. Сохранение шейки мочевого пузыря способствует более раннему восстановлению функции удержания, но может увеличивать риск радикальности операции.

Неoadьювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.7.4. Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адьювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр показана при наличии опухоли по краю резекции, прорастании опухоли за капсулу (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) по данным гистологического исследования удаленного после радикальной простатэктомии препарата. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания в условиях 3D планирования. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии при биохимическом рецидиве до достижения уровня ПСА 0,5 нг/мл. Данный подход может быть использован, только если уровень ПСА через один месяц после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл.

30.7.5. Дистанционная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия по радикальной программе является альтернативным подходом к лечению локализованного РПЖ наряду с радикальной простатэктомией. Лучевая терапия может быть более предпочтительна для пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению и для тех, кто отказывается от операции. Тактика лечения различается в зависимости от принадлежности пациента к той или иной прогностической Группе.

Локализованный РПЖ с низким онкологическим риском (стадия T1-T2a, N0, M0, сумма Глисона <7 и ПСА <10 нг/мл): рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с использованием техники 3D, IMRT или VMAT до СОД 74–76 Гр. Объем облучения включает в себя предстательную железу и (+/-) семенные пузырьки. Облучение лимфатических узлов таза или проведение неoadьювантной или адьювантной гормонотерапии не показано.

Локализованный РПЖ с промежуточным риском (стадия T2b или сумма Глисона 7 или ПСА 10–20 нг/мл): увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании техники 3D, IMRT или VMAT) улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с промежуточным риском. Пациентам показано проведение неoadьювантной, сопутствующей и кратковременной (4–6 мес.) адьювантной гормонотерапии.

Локализованный РПЖ с высоким риском (стадия T2c или сумма Глисона >7 или ПСА >20 нг/мл): увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения этой категории пациентов. Этим пациентам показано проведение неoadьювантной, сопутствующей и длительной (24–36 мес.) адьювантной гормонотерапии. Объем облучения включает в себя предстательную железу и семенные пузырьки. Данная Группа пациентов может рассматриваться как кандидаты для облучения тазовых лимфатических узлов.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии.

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием техники 3D, IMRT или VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

- прямая кишка: в объем облучения V_{75} должно попадать меньше 15 % объема органа;
- мочевой пузырь: в объем облучения V_{75} должно попадать не более 25 % объема органа;
- кишечник: в объем облучения V_{45} должно попадать не более 195 см³ объема органа.

Режим среднего гипофракционирования дозы облучения в условиях IMRT (2,4–4 Гр за фракцию в течении 4–6 недель) в рамках рандомизированных исследований продемонстрировало отсутствие увеличения токсичности и одинаковую переносимость в сравнении со стандартным режимом фракционирования, в связи с чем гипофракционирование может применяться как альтернатива классическому фракционированию при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Противопоказаниями к лучевой терапии являются наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У пациентов, подвергшихся ТРУП, лучевая терапия не должна быть начинаться ранее, чем через 4 недели после операции.

30.7.6. Неoadъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Сочетание дистанционной лучевой терапии с кратковременной (4–6 мес.) адъювантной гормонотерапией аналогами ЛГРГ показано пациентам с клинически локализованным РПЖ с промежуточным риском; длительное (до 36 мес.) адъювантное гормональное лечение показано при локализованном РПЖ с высоким риском, поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В этих случаях может использоваться фармакологическая кастрация аналогами ЛГРГ или хирургическая кастрация. Во всех случаях начало гормонального лечения целесообразно проводить за 2–3 месяца до лучевой терапии. Это способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ.

30.7.7. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия).

Применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к брахитерапии:

В самостоятельном виде: стадия T1b-T2a, сумма Глисона <7 (при условии достаточного количества биопсий, позволяющих адекватно оценить дифференцировку опухоли), ПСА до применения любых методов лечения <10 нг/мл; ≤50 % биоптатов после систематической биопсии содержат рак.

В качестве буста перед дистанционной лучевой терапией: стадия T2b-T3b или меньшие стадии с суммой Глисона 8–10 или ПСА >20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии: ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, наличие большого или плохо заживающего дефекта (предпузыря) после ТУРП, нарушение коагуляции, большой объем предстательной железы (более 50 см³). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS >20), снижении объемной скорости мочеиспускания (Q_{max}<10 мл/с) или количестве остаточной мочи >200 мл проведение брахитерапии сопряжено с высокой частотой осложнений.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается min 90 %-й изодозой. При проведении монотерапии проводят 3 фракции по 11,5 Гр или 2 фракции по 13,5 Гр. При использовании брахитерапии как буста перед дистанционной лучевой терапией проводят 2 фракции по 11,5 Гр или 13,5 Гр однократно. Негомогенность дозы допускается ±10 %, а в локализованных «горячих» точках – до 30 %.

30.8. Лечение местно-распространенного РПЖ и РПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов.

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы – T3–4N0M0 или T1–4N1M0. Вариантами лечения местно-распространенного РПЖ являются:

комбинация лучевой и гормональной терапии;

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± адъювантная гормональная терапия;

гормонотерапия.

30.8.1. Неоадьювантная и адьювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

У пациентов с местно-распространенным РПЖ сочетание дистанционной лучевой терапии с длительным (от 2 до 3 лет) гормональным лечением приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости, что делает такую комбинацию стандартной. В этих случаях может использоваться хирургическая или фармакологическая кастрация. Начало гормонального лечения за 2–3 месяца до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ.

Рекомендуется использование 3D, IMRT или VMAT техники облучения, при котором СОД может быть 76–80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 46–50 Гр показано при наличии метастазов в лимфатических узлах (N1) с дальнейшим подведением симультанного или последовательного буста на метастатически пораженные лимфатические узлы до 60 Гр.

30.8.2. Радикальная простатэктомия.

При местно-распространенном РПЖ может применяться у компенсированных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет при высокой вероятности радикального удаления рака. Критериями отбора для оперативного лечения могут служить предполагаемая односторонняя ограниченная инвазия капсулы предстательной железы (Т3а). Как этап мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных пациентов с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах. Неоадьювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.8.3. Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии показана при обнаружении по данным гистологического исследования удаленного препарата инвазии опухоли за пределы капсулы (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b). Лучевая терапия проводится в суммарной дозе 60 Гр в условиях 3D планирования после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии (в СОД 66 Гр) после периода наблюдения, при росте ПСА из неопределяемого диапазона до момента достижения уровня ПСА 0,5 нг/мл. Данный подход может быть использован у пациентов с более благоприятными прогностическими факторами – pT3a, время удвоения ПСА > 12 месяцев, сумма Глисона < 7 (при условии что уровень ПСА через один месяц после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл).

30.8.4. Адьювантная гормонотерапия и лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Показана в случаях поражения регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) либо нерадикальности операции и агрессивном опухолевом процессе. Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. В случаях поражения регионарных лимфатических узлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) в зону облучения включается не только ложе предстательной железы, но и весь таз. При микроскопическом поражении лимфатических узлов (не более двух лимфатических узлов с микрометастазами) и высокой вероятности радикального излечения проведение гормонального лечения может быть отложено до развития рецидива заболевания.

30.8.5. Гормонотерапия в самостоятельном виде.

Проводится у пациентов с выраженными симптомами РПЖ, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний, при местно-распространенном раке большого объема, а также массивном поражении тазовых лимфатических узлов.

30.8.6. Паллиативное облучение таза.

При распространенных опухолях большого объема, сопровождающихся выраженной симптоматикой может использоваться паллиативная дистанционная лучевая терапия.

Целью лучевой терапии в этих случаях являются уменьшение дизурических расстройств, уменьшение болей, купирование макрогематурии. Рекомендуемая доза: РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

30.9. Лечение РПЖ с отдаленными метастазами.

Стандартным методом лечения распространенного РПЖ является хирургическая или фармакологическая кастрация с – или без назначения ранней химиотерапии.

30.9.1. Хирургическая кастрация.

Преимуществами метода является быстрое снижение уровня тестостерона в крови низкая стоимость лечения, хотя часть пациентов предпочитают медикаментозные методы кастрации в силу психологических причин. Побочными эффектами кастрации являются снижение либидо и потенции, общая слабость, утомляемость, анемия, потеря мышечной силы, остеопороз, иногда приводящий к патологическим переломам, приливы и гинекомастия (таблица 30.5).

Побочные эффекты гормональной терапии их профилактика и лечение (таблица 30.6)

Таблица 30.6

Побочные эффекты гормональной терапии их профилактика и лечение

Побочные эффекты гормонотерапии	Лечение/профилактика
Потеря либидо	Нет
Эректильная дисфункция	Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, интракавернозные инъекции, вакуумные приспособления
Приливы	Диэтилстильбэстрол, ципротерона ацетат, клонидин
Гинекомастия с болями или без	Профилактическое облучение Грудных желез в СОД 9–12 Гр за 1–3 фракции, мастэктомия, тамоксифен, ингибиторы ароматазы
Ожирение	Физическая активность, упражнения
Уменьшение мышечной массы	Физическая активность, упражнения
Анемия	Эритропоэтин
Снижение минеральной плотности костной ткани	Физическая активность, упражнения, добавки кальция (500 мг в день), витамин D (400 МЕ в день), бисфосфанаты
Снижение когнитивной функции	Нет

30.9.2. Медикаментозная (фармакологическая) кастрация.

Заключается в использовании аналогов ЛГРГ, приводящих к первоначальному выбросу лютеинизирующего гормона с последующим истощением его выработки, что ведет к подъему, а затем стойкому снижению уровня тестостерона в крови до кастрационных значений (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л). Эффективность и побочные эффекты медикаментозной и хирургической кастрации одинаковы. Преимуществом использования аналогов ЛГРГ является психологический эффект сохранения яичек а также обратимость эффекта при отмене препарата. Достижение кастрационного уровня при использовании аналогов ЛГРГ происходит через 2–4 недели после начала лечения. При длительном лечении аналогами ЛГРГ необходим контроль за уровнем тестостерона.

Препараты для медикаментозной (фармакологической) кастрации:

Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед. или 11,25 мг 1 раз / 12 нед.

Лейпрорелин 7,5 мг 1 раз / 4 нед. или 22,5 мг 1 раз / 12 нед. или 45 мг 1 раз / 24 нед.*

Трипторелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед. или 11,25 мг 1 раз / 12 нед.

*Различие в дозировках и кратности введения обусловлены различными лекарственными формами (в зависимости от производителя лекарственного средства).

Первоначальная стимуляция выработки лютеинизирующего гормона и тестостерона при фармакологической кастрации может проявиться обострением симптоматики в течение первых нескольких недель лечения (усиление боли в костях) и иногда может

приводить к патологическим переломам костей, компрессии спинного мозга и смерти. Поэтому для предотвращения таких осложнений следует назначать антиандрогены одновременно или за 1 неделю до введения аналога ЛГРГ и продолжать его прием в течение первых 4 недель лечения. Поскольку антиандрогены снижают, но полностью не устраняют риск синдрома «вспышки», у пациентов с высоким риском компрессии спинного мозга следует использовать хирургическую кастрацию.

30.9.3. Интермиттирующая гормональная терапия.

Интермиттирующая гормональная терапия является альтернативой непрерывной терапии у информированных пациентов, готовых строго выполнять предписанное лечение. Интермиттирующая гормонотерапия лучше переносится, менее нарушает качество жизни пациента и потенциально сопровождается меньшим количеством побочных эффектов.

В начале проведения интермиттирующей гормональной терапии проводится индукционная фаза в течение 6–7 мес. с использованием аналогов ЛГРГ с или без антиандрогенов. При положительном клиническом эффекте и достижении уровня ПСА менее 4 нг/мл (у пациентов с метастазами) либо 0,5 нг/мл (у пациентов с биохимическим рецидивом) лечение отменяется, проводится регулярное наблюдение с интервалом 3–6 мес., включающее клиническое обследование и измерение уровня ПСА в одной и той же лаборатории. Гормональное лечение возобновляется при появлении клинических симптомов прогрессирования и/или роста ПСА, превышающего 10–20 нг/мл (у пациентов с метастазами), либо возврата ПСА к начальному уровню (если он был менее 20 нг/мл), либо 4 нг/мл у пациентов с биохимическим рецидивом. Продолжительность периода гормонотерапии не должно быть менее 3–6 мес. При сохранении положительного клинического эффекта и снижения уровня ПСА менее 4 (0,5) нг/мл повторяется цикл отмены гормонотерапии (см. выше). При развитии гормоногезистентности назначается постоянная гормонотерапия.

30.9.4. Ранняя химиотерапия.

Сочетание хирургической или фармакологической кастрации с проведением шести курсов химиотерапии доцетакселом у пациентов с распространенным метастатическим заболеванием не имеющих противопоказаний, приводит к значительному увеличению времени до прогрессирования общей выживаемости у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ. Под распространенным метастатическим РПЖ подразумевается заболевание с наличием висцеральных метастазов и/или 4 и более метастазов в костях скелета с наличием хотя бы одного вне таза или позвоночника. Проведение химиотерапии начинается в течение трех месяцев после начала гормонального лечения. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² вводится один раз в три недели. Рекомендовано шесть курсов химиотерапии, после чего продолжается наблюдение за пациентом.

При наличии у пациента противопоказаний к химиотерапии доцетакселом, в качестве первой линии лечения применяется только хирургическая либо фармакологическая кастрация.

30.10. Наблюдение за пациентами.

30.10.1. После радикального лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия).

У бессимптомных пациентов рекомендуется сбор специфического анамнеза, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. Исследования выполняются через 3, 6 и 12 мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, и далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии говорит о рецидиве заболевания или наличии субклинических метастазов, или резидуальной опухоли.

Для диагностики биохимического рецидива повышение ПСА более 0,2 нг/мл должно быть зафиксировано в двух последовательных анализах, однако для решения вопроса о проведении терапии (лучевой, гормональной) необходимо зафиксировать рост ПСА после

радикальной простатэктомии (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах (интервалы между анализами – 10 дней).

В соответствии с определением консенсуса RTOG-ASTRO в Фениксе (США) биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надир (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляться только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Метастазы могут быть выявлены при КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. Не следует регулярно проводить сканирование костей и другие методы визуализации у бессимптомных пациентов, если признаков биохимического рецидива нет. При наличии болей в костях показано выполнение остеосцинтиграфии либо рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

30.10.2. Наблюдение при применении гормонального лечения.

Эффект лечения должен быть оценен через 3 мес. после начала гормонотерапии. Обследование должно включать физикальное, пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована с учетом симптоматики заболевания, факторов прогноза и используемого лечения.

У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА с целью оценки эффекта лечения и учета возможных побочных эффектов.

У пациентов с отдаленными метастазами и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА. Целесообразно дополнять обследование измерением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы в крови.

При стабилизации процесса использование методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта от лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

30.11. Диагностика и лечение рецидива РПЖ после радикального лечения.

Своевременная диагностика рецидива РПЖ, а также правильные подходы к лечению является важным фактором улучшения выживаемости данной категории пациентов.

30.11.1. Рецидив после радикальной простатэктомии.

30.11.1.1. Диагностика.

После радикальной операции уровень ПСА быстро снижается и достигает неопределяемых значений. Учитывая ошибку применяемых в настоящее время тестов по определению этого маркера, считается, что уровень ПСА после простатэктомии при отсутствии продолжения роста опухоли, должен не превышать 0,2 нг/мл. Повышение ПСА выше этого уровня (биохимический рецидив) свидетельствует о возврате болезни либо из-за местного рецидива, либо из-за отдаленных метастазов. Перед проведением терапии необходимо зафиксировать рост ПСА (более 0,2 нг/мл) в двух последовательных анализах.

Вопрос, является ли биохимический рецидив после радикальной простатэктомии проявлением местного рецидива или метастазов является весьма сложным, но влияющим на выбор метода лечения. Важными параметрами для ответа на этот вопрос являются интервал между операцией и биохимическим рецидивом, прирост ПСА, время удвоения ПСА, патологическая стадия и сумма Глисона в препарате предстательной железы после радикальной простатэктомии.

30.11.1.2. Критерии диагностики местного рецидива после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через >3 лет после операции;
время удвоения ПСА >12 мес.;
сумма Глисона ≤7;
стадия pT2N0, pTxR1.

30.11.1.3. Критерии диагностики системного прогрессирования после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через <1 года после операции;
время удвоения ПСА 4–6 мес.;
сумма Глисона 8–10;
стадия pT3b, pTxN1.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином, меченным ^{11}C или ^{18}F позволяет выявить потенциальные очаги РПЖ при ПСА более 1,0 нг/мл. Использовать такие методы диагностики как КТ и остеосцинтиграфия целесообразно лишь при достижении уровня ПСА 10 нг/мл или альтернативных критериев: расчетное время удвоения ПСА <6 месяцев или скорость роста ПСА >0,5 нг/мл/месяц. PSMA PET/CT может являться перспективным методом диагностики рецидива РПЖ и находится в стадии изучения.

30.11.1.4. Лечение.

Стандартного лечения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, лучевую терапию на область удаленной предстательной железы, гормональное лечение и удаление или облучение олигометастазов.

30.11.1.5. Местный рецидив.

Течение болезни у пациентов с местным рецидивом РПЖ является как правило более благоприятным. У пациентов, отвечающих критериям местного рецидива возможно наблюдение с последующим проведением спасительной лучевой терапии.

Наилучшие результаты при лечении местного рецидива получены при проведении дистанционной лучевой терапии на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД 66 Гр раньше, чем уровень ПСА достиг уровня 0,5 нг/мл.

30.11.1.6. Системное прогрессирование.

При росте ПСА предположительно обусловленном системными метастазами допустимо проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермитирующая гормонотерапия, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА). Необходимо избегать назначения раннего гормонального лечения у бессимптомных пациентов с биохимическим рецидивом и длительным временем удвоения ПСА (>12 мес.)

30.11.2. Рецидив после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе.

30.11.2.1. Диагностика.

Если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22–33 мес. достигает минимальных значений (т.н. надир). Задолго до выявления клинически определяемого рецидива заболевания обычно отмечается рост уровня ПСА. Таким образом, рост ПСА, или биохимический рецидив, свидетельствует об активизации болезни и предшествует ее прогрессированию. Биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляться только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Принципы выявления отдаленных метастазов такие же, как и у пациентов с биохимическим рецидивом после хирургического лечения

30.11.2.2. Лечение.

Подходы к лечению рецидива после дистанционной лучевой терапии отличаются в зависимости от того, является ли возврат болезни местным рецидивом, либо имеет место системное прогрессирование.

30.11.2.3. Местный рецидив.

Стандартного лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии также нет. Возможные варианты лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии включают динамическое наблюдение, гормональную терапию и хирургическое лечение второй линии (спасительная простатэктомия).

У тщательно отобранных пациентов с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы не ранее, чем через 18 мес. после окончания лучевой терапии, в сочетании с ростом уровня ПСА может выполняться т.н. спасительная простатэктомия (цистпростатэктомия). Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких операций. Лечение целесообразно проводить в центре, имеющем большой опыт выполнения радикальных простатэктомий.

У пациентов с местным рецидивом после дистанционной лучевой терапии (медленный рост ПСА у пациентов с низким риском), не являющихся кандидатами для хирургического лечения рекомендуется проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

30.11.2.4. Системное прогрессирование.

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива после дистанционной лучевой терапии возможно проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА). Если принято решение о начале гормональной терапии, то более предпочтительной является интермиттирующая гормонотерапия, при условии сознательного отношения пациента к лечению.

30.12. Диагностика и лечение резистентного к кастрации РПЖ.

Своевременная диагностика резистентного к кастрации РПЖ и правильные подходы к его лечению являются важным фактором улучшения выживаемости данной категории пациентов.

30.12.1. Диагностика резистентного к кастрации РПЖ:

кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее одной недели, с увеличением ПСА на 50 % и более в двух анализах по отношению к уровню надира.

или радиологическое прогрессирование: появление двух и более новых очагов в костях по данным остеосцинтиграфии и/или прогрессирование мягкотканых метастазов (по критериям RECIST).

пациенты только с клиническими симптомами прогрессирования болезни должны быть дообследованы для подтверждения диагноза.

30.12.2. Тактика лечения при резистентном к кастрации РПЖ.

При возникновении гормональной резистентности РПЖ у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ, это лечение должно быть продолжено, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного.

30.12.3. Гормональное лечение второй линии.

В качестве гормонального лечения второй линии резистентного к кастрации РПЖ используется отмена, смена либо назначение антиандрогена (бикалутамид, флутамид,

ципротерона ацетат), назначение глюкокортикоидов, кетоканазола, эстрамустина, абиратерона ацетата или энзалутамида.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного пациента, длительное время получавшего комбинированную блокаду андрогенов, показана отмена антиандрогена с последующим контролем динамики ПСА. Показано, что эта мера может приводить к значительному снижению ПСА в течение в среднем 4 мес. у 15–33 % пациентов. Эффективность этого лечебного мероприятия оценивается через 4–6 недель.

Препараты, используемые при гормонотерапии второй линии:

бикалутамид 150 мг внутрь 1 раз в сутки

флутамид 250 мг внутрь 3 раза в сутки

ципротерона ацетат 300 мг внутримышечно один раз в 14 дней;

преднизолон по 5–10 мг 2 раза в сутки внутрь утром и днем;

Кетоканазол 200 мг 3 раза в день натошак в течение первой недели приема с последующим увеличением дозы до 400 мг 3 раза в день. Для профилактики надпочечниковой недостаточности гидрокортизон 20 мг утром и 10–20 мг днем. При симптомах гиперкортицизма доза гидрокортизона может быть уменьшена. Для оценки функции печени показан ежемесячный контроль печеночных проб.

30.12.4. Цитотоксическая терапия первой линии при резистентном к кастрации РПЖ.

Химиотерапия доцетакселом в сочетании с преднизолоном приводят к увеличению медианы выживаемости у пациентов с резистентным к кастрации РПЖ в среднем на 2 мес. по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизолона, а также к более выраженному паллиативному эффекту и являются первой линией цитостатической терапии.

Проведение химиотерапии доцетакселом возможно как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов с клинической симптоматикой резистентного к кастрации РПЖ. Потенциальные достоинства и недостатки этих подходов должны быть обсуждены с пациентом.

Симптомным пациентам с резистентным к кастрации РПЖ после прогрессирования заболевания на фоне терапии доцетакселом показана терапия митоксантроном и преднизолоном

30.12.5. Оценка эффекта лечения при резистентном к кастрации РПЖ.

Снижение уровня ПСА ≥ 30 % от исходного, является признаком эффективности лечения и увеличения выживаемости. Изолированный рост ПСА, при отсутствии картины клинического или рентгенологического прогрессирования не является критерием прекращения химиотерапии.

При наличии мягкотканых (измеряемых) метастазов, критериями оценки эффекта лечения служат критерии ВОЗ (или RECIST). Динамику костных метастазов оценивают по количеству очагов гиперфиксации радиофармпрепарата.

У пациентов с распространенным резистентным к кастрации РПЖ с наличием симптоматики эффект лечения рекомендуется оценивать по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

30.12.6. Варианты цитостатической терапии резистентного к кастрации РПЖ:

доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в течение 60 мин с премедикацией (дексаметазон 8 мг в/м или внутрь за 12, 3 и 1 час до введения доцетаксела) каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном 5 мг 2 раза в день внутрь ежедневно. Лечение проводится до прогрессирования РПЖ или до появления выраженных побочных эффектов;

митоксантрон 12 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин каждые 3 недели, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

эстрамустина фосфат по 280 мг внутрь 2 раза в день;

30.12.7. Новые лекарственные средства для лечения резистентного к кастрации РПЖ.

При возможности, по решению консилиума могут назначаться следующие лекарственные средства пациентам с установленным диагнозом метастатического резистентного к кастрации РПЖ (таблица 30.7):

Таблица 30.7

Новые лекарственные средства для лечения резистентного к кастрации РПЖ

Лекарственное средство	Показание
абиратерон 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут.	Бессимптомные и малосимптомные пациенты без висцеральных метастазов, не получавшие доцетаксел Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом или с непереносимостью доцетаксела
энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки	Бессимптомные и малосимптомные пациенты без висцеральных метастазов, не получавшие доцетаксел Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом или с непереносимостью доцетаксела
кабазитаксел 25 мг/м ² каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут.	Пациенты после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом, с непереносимостью доцетаксела или неэффективностью абиратерона или энзалутамида
Радия хлорид [²²³ Ra]	Пациенты с множественными костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов

30.12.8. Паллиативная терапия резистентного к кастрации РПЖ.

Включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами, бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом. Показана при наличии локализованных симптоматических костных метастазов.

Радиоактивный изотоп стронция-89 (метастрон) при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительным. Показан при наличии диффузных симптоматических костных метастазов, не подлежащих дистанционному облучению.

30.12.9. Применение бисфосфонатов – препаратов, ингибирующих остеокласты и тормозящих резорбцию кости, – может приводить к уменьшению болей, вызванных костными метастазами РПЖ. Длительный прием золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 недели у пациентов с резистентным к кастрации РПЖ с костными метастазами снижает частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга). При использовании бисфосфонатов рекомендовано параллельное назначение препаратов кальция, содержащих суточную дозу в пересчете на элементарный кальций 500 мг и витамина D в суточной дозе 400 мг.

30.12.10. Наблюдение при резистентном к кастрации РПЖ.

Режим наблюдения при резистентном к кастрации РПЖ устанавливается индивидуально. Контрольные осмотры с определением уровня ПСА для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии обычно производятся через 8–12 нед. Рекомендовано выполнение остеосцинтиграфии и компьютерной томографии каждые шесть месяцев даже в отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни. Лечение у данной категории пациентов не должно прекращаться только на основании биохимического прогрессирования заболевания (роста ПСА). По крайней мере два из трех критериев (рост ПСА, клиническое и рентгенологическое прогрессирование) должны наступить для прекращения терапии.

ГЛАВА 31
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧКА (С62)

31.1. Основные статистические показатели (таблица 31.1).

Таблица 31.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	123	141
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	2,8	3,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	60,5	53,2
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,6	18,0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	16,0	26,6
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,9	2,2
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	8,6	7,2
Умерло от злокачественных новообразований	19	17
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,4	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	14,3	12,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	1424	1724
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	63,7	69,8

31.2. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016 г.).

1. Герминогенные опухоли, происходящие из герминоклеточной неоплазии *in situ* (GCNIS).

1.1. *Неинвазивная герминоклеточная неоплазия*

Герминоклеточная неоплазия *in situ* (GCNIS) [9064/2]

Особые формы интратубулярной герминоклеточной неоплазии

1.2. *Опухоли одного гистологического типа (чистые формы).*

Семинома [9061/3]

Семинома с клетками синцитиотрофобласта

Несеминозные герминоклеточные опухоли

Эмбриональный рак [9070/3]

Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип [9071/3]

Трофобластические опухоли:

Хориокарцинома [9100/3]

Нехориокарциномные трофобластические опухоли:

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки [9104/1]

Эпителиоидная трофобластическая опухоль [9105/3]

Кистозная трофобластическая опухоль

Тератома, постпубертатный тип [9080/3]

Тератома со злокачественной трансформацией соматического типа [9084/3]

1.3. *Опухоли более чем одного гистологического типа*

Смешанные герминоклеточные опухоли [9085/3]

1.4. *Герминоклеточные опухоли неизвестного типа*

Регрессировавшие герминоклеточные опухоли [9080/1]

1.5. *Герминоклеточные опухоли неизвестного типа*

2. Герминогенные опухоли, не связанные с герминоклеточной неоплазией *in situ*

Сперматоцитная опухоль [9063/3]
Тератома, препубертатный тип [9084/0]
Дермоидная киста
Эпидермоидная киста
Хорошо дифференцированная нейроэндокринная опухоль (монодермальная тератома) [8240/3]
Смешанная тератома и опухоль желточного мешка, препубертатный тип [9085/3]
Опухоль желточного мешка, препубертатный тип [9071/3]
3. Опухоли стромы полового тяжа
Лейдигоклеточная опухоль [8650/1]
Злокачественная лейдигоклеточная опухоль [8650/3]
Сертоликлеточная опухоль [8640/1]
Злокачественная сертоликлеточная опухоль [8640/3]
Гранулезаклеточная опухоль
Текома /фиброма [8600/0]
Другие опухоли

Примечание: в квадратных скобках указаны коды по классификации МКБ; в данном разделе рассматриваются вопросы диагностики и лечения герминогенных опухолей яичка, преимущественно происходящих из герминоклеточной неоплазии *in situ* (категория 1).

31.3. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016).

Классификация применяется только для герминогенных опухолей яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и разделение на гистологические подтипы. Гистопатологическая Градация не применяется.

Наличие повышенного уровня опухолевых маркеров, включая альфа-фетопротеин (АФП), бета-хорионический гонадотропин (БХГ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) часто встречается при данном заболевании. Стадирование основывается на оценке анатомической распространенности заболевания и исследовании уровня опухолевых маркеров.

Ниже указаны процедуры для оценки категорий N, M и S:

категория N – физикальное исследование и визуализация;

категория M – физикальное исследование, визуализация и биохимические тесты;

категория S – опухолевые маркеры в сыворотке крови.

Разделение на стадии основано на наличии повышения концентрации опухолевых маркеров и их уровне. Опухолевые маркеры в сыворотке определяют сразу же после орхиэктомии, и, если они повышены, серийно выполняют их определение с учетом периода полувыведения АФП (7 дней) и БХГ (3 дня). Классификация S основана на самом низком показателе АФП и БХГ после орхиэктомии. Уровень ЛДГ в сыворотке крови (но не уровни его полувыведения) является прогностическим показателем у пациентов с метастатическим заболеванием и применяется при стадировании.

T – первичная опухоль.

Кроме категорий pTis и pT4, когда орхифуникулэктомия не всегда необходима для стадирования процесса, распространенность опухоли устанавливается после орхифуникулэктомии; см. pT. В других случаях, если радикальная орхиэктомия не выполнялась, используется TX.

N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для яичка являются абдоминальные парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные узлы. Лимфоузлы по ходу яичковой вены следует считать регионарными. Сторона поражения не учитывается при определении категории N. Внутритазовые и паховые узлы считаются регионарными, если ранее выполнялись операции на мошонке и паховой области.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – метастаз 2 см и менее в наибольшем измерении в одном или нескольких лимфатических узлах.

N2 – метастаз более 2, но не более 5 см в наибольшем измерении или множественные лимфоузлы, один из которых более 2, но не более 5 см.

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 5 см в наибольшем измерении.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы

M1a – метастазы в нерегионарных лимфатических узлах или легких.

M1b – отдаленные метастазы других локализаций, кроме нерегионарных лимфоузлов и легких.

Патологическая классификация pTNM. pT – первичная опухоль.

pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (см. T – первичная опухоль).

pT0 – первичная опухоль не определяется (напр., гистологический рубец в яичке).

pTis – внутритубулярная герминоклеточная неоплазия (карцинома *in situ*).

pT1 – опухоль ограничена яичком и его придатком без признаков сосудистой/лимфатической инвазии, может прорасти в белочную, но не влагалищную оболочку (классификация AJCC подразделяет T1 на T1a и T1b в зависимости от размера не более 3 см и более 3 см в наибольшем измерении).

pT2 – опухоль ограничена яичком и его придатком с сосудистой/лимфатической инвазией или распространяется за пределы белочной оболочки с вовлечением влагалищной оболочки.

pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с и без сосудистой/лимфатической инвазии.

pT4 – опухоль распространяется на мошонку с и без сосудистой/лимфатической инвазии.

pN – регионарные лимфатические узлы.

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

pN1 – метастаз в лимфоузле 2 см и менее в наибольшем измерении и 5 и менее позитивных лимфоузлов, ни один из которых не более 2 см в наибольшем изменении.

pN2 – метастаз в лимфоузле более 2, но не более 5 см в наибольшем изменении; или более 5 позитивных лимфоузлов, ни один из которых не более 5 см; или опухоль распространяется за пределы пораженного лимфатического узла.

pN3 – метастаз в лимфатическом узле более 5 см в наибольшем измерении.

Категория S – уровень опухолевых маркеров.

SX – нет данных об уровне маркеров или исследование не проводилось

S0 – уровень сывороточных маркеров в пределах нормы

S1 – лактатдегидрогеназа (ЛДГ) <1,5 верхней Границы нормы (N) и бета-хорионический гонадотропин (БХГ) <5000 мМЕ/мл и альфа-фетопротеин (АФП) <1000 нг/мл

S2 – ЛДГ 1,5-10 N или БХГ 5000–50 000 мМЕ/мл или АФП 1000–10 000 нг/мл

S3 – ЛДГ >10 N или БХГ >50 000 мМЕ/мл или АФП >10 000 нг/мл

Резюме (таблица 31.2).

Таблица 31.2

Яичко	
pTis	Внутритубулярная
pT1	Яичко и придаток, без сосудистой/лимфатической инвазии
pT2	Яичко и придаток с сосудистой/лимфатической инвазией или с вовлечением влагалищной оболочки
pT3	Семенной канатик
pT4	Мошонка

N1	≤2 см	pN1	≤2 см и ≤5 узлов, не прорастает капсулу лимфоузла
N2	>2, но ≤5 см	pN2	>2, но ≤5 см или >5 узлов или за пределы лимфоузла
N3	>5 см	pN3	>5 см
M1a	Нерегионарные лимфатические узлы или легкие		
M1b	Другие локализации		

Распределение по стадиям (таблица 31.3).

Таблица 31.3

Распределение по стадиям

Стадия	pT	N	M	S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0
Стадия I	pT1-4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2-4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/ТХ	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/ТХ	N1- N3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/ТХ	N1	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/ТХ	N2	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/ТХ	N3	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/ТХ	N1-3	M0	S2
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/ТХ	N1-3	M0	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1b	Любая S

Прогностические факторы для рака яичка (таблица 31.4)

Таблица 31.4

Прогностические факторы для рака яичка

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентами	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	Гистологический подтип, категория T, категория N, категория M, опухолевые маркеры (АФП, БХГ, ЛДГ), локализация метастазов		
Дополнительные	Скорость снижения уровня маркеров	Поздняя диагностика	Квалификация врача
Новые и перспективные	Количество копий i(12p), P53Ki67, апоптогический индекс		

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition (2015). Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang.

31.4. Диагностические мероприятия.

31.4.1. Клиническая картина и диагностика рака яичка.

Рак яичка, как правило, выявляется у молодых мужчин от 20 до 40 лет. Факторами риска рака яичка являются: крипторхизм в анамнезе, синдром Клайнфельтера, рак яичка у родственников первой степени (отец или брат), наличие герминоклеточной неоплазии *in situ* (GCNIS) или бесплодие. При наличии факторов риска рекомендуется проведение скрининга рака яичка в форме регулярного самообследования яичек.

У большинства пациентов первым симптомом заболевания является появление безболезненного опухолевого образования в яичке. Однако в 20 % случаев первым симптомом могут быть боли в яичке, что может привести к ошибочной диагностике орхоэпидидимита и запоздалой диагностике рака. Выявлению опухоли яичка может способствовать травма яичка.

У небольшого числа пациентов первичная опухоль локализуется внегонадно (забрюшинно или в средостении) либо имеются выраженная симптоматика диссеминированного рака при невыраженных проявлениях со стороны яичка. У молодых мужчин с поражением забрюшинных, надключичных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, наличием опухоли забрюшинного пространства или средостения показано физикальное исследование и УЗИ мошонки с определением маркеров рака яичка (АФП, БХГ, ЛДГ).

31.4.2. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование (пальпация мошонки является наиболее важным моментом в постановке диагноза);

опухолевые маркеры (АФП, БХГ, ЛДГ) с оценкой их динамики после удаления первичной опухоли;

УЗИ мошонки (оба яичка);

лабораторные исследования: общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, глюкоза, ионы К, Na, Cl), Группа крови, резус-фактор, RW;

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением;

КТ органов Грудной клетки.

31.4.3. По показаниям выполняются:

МРТ (предпочтительнее) либо КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики поражения головного мозга, распространенного опухолевого процесса или высокого уровня БХГ (>50 000 мМЕ/мл);

остеосцинтиграфия и КТ конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение;

при нечетких клинических данных за рак яичка выполняется ревизия яичка паховым доступом, эксцизионная биопсия с экспресс-морфологическим исследованием и высокая орхиэктомия при подтверждении рака яичка. Чрескожная либо открытая биопсия яичка мошоночным доступом до начала всех видов лечения не выполняется и считается Грубым нарушением стандартов лечения рака яичка.

31.5. Резюме по лечению рака яичка (таблица 31.5)

Таблица 31.5

Лечение рака яичка

	Тактика лечения
Начальное лечение	Орхифуникулэктомия выполняется как первый этап лечения. В случае тяжелого состояния пациента, обусловленного обширным метастатическим процессом, при наличии типичной клинической картины с повышенными уровнями АФП и БХГ, показано немедленное начало химиотерапии. Орхифуникулэктомия выполняется по завершении химиотерапии.

	<p>Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхифуникулэктомией, через 7 дней после нее и при их повышенном уровне далее в соответствии с периодом полувыведения.</p> <p>Органосохраняющие вмешательства при опухолях яичка возможны лишь в следующих случаях: синхронные/метахронные билатеральные опухоли или опухоли единственного яичка, занимающие менее 30 % объема яичка, при удовлетворительной гормональной функции; только в специализированных центрах.</p>
Семинома в I клинической стадии	<p>У ответственных пациентов с благоприятными прогностическими факторами (размер опухоли яичка <4 см. без инвазии опухоли <i>rete testis</i>) показано наблюдение.</p> <p>Альтернативой наблюдению является 1 курс монохимиотерапии карбоплатином АUC×7.</p> <p>Возможно проведение адъювантной лучевой терапии в дозе 20 Гр на область парааортальных лимфоузлов, однако необходимо учитывать риск индуцированных злокачественных опухолей.</p> <p>Следует избегать назначения адъювантной терапии у пациентов с очень низким риском рецидива заболевания.</p>
Семинома в клинической стадии IА	<p>Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 30 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов.</p> <p>При противопоказаниях или отказе от лучевой терапии может использоваться химиотерапия (4×ЕР** или 3×ВЕР**).</p>
Семинома в клинической стадии IВ	<p>Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов или курсы полихимиотерапии (4×ЕР** или 3×ВЕР**).</p>
Несеминозные опухоли в клинической стадии IА/В	<p>Пациентов необходимо информировать о всех вариантах лечения после удаления яичка (наблюдение, химиотерапия, НСЗЛАЭ).</p> <p>У ответственных пациентов с IА стадией показано проведение тщательного наблюдения при наличии возможности мониторинга за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ.</p> <p>При отказе от наблюдения показано проведение 1 курса химиотерапии по схеме ВЕР**.</p> <p>Альтернативой химиотерапии является НСЗЛАЭ. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или наблюдение у отдельных пациентов).</p>
Несеминозные опухоли в клинической стадии IС	<p>Наличие повышенного уровня маркеров после орхифуникулэктомии должно быть подтверждено мониторингом уровня маркеров после операции в соответствии с их периодом полувыведения. Наличие повышенного уровня маркеров должно демонстрироваться не менее, чем в 2 анализах.</p> <p>При нормальных результатах УЗИ контралатерального яичка, показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.</p>
Несеминозные опухоли в клинической стадии IА с нормальным уровнем опухолевых маркеров	<p>Показано выполнение НСЗЛАЭ.</p> <p>Альтернативой может быть динамическое наблюдение (КТ + маркеры) через 6 недель.</p> <p>При выявлении в забрюшинных лимфоузлах злокачественной опухоли после забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР** (или наблюдение у отдельных пациентов).</p>
Несеминозные опухоли в клинической стадии IА с повышенным уровнем опухолевых маркеров или в клинической стадии IВ	<p>Показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР** в соответствии с прогностической Группой по классификации IGCCCG.</p>
Распространенные герминогенные опухоли – семинома и несеминома (стадии IС/III)*	<p>Пациенты с благоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР**.</p> <p>Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР**.</p> <p>Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме ВЕР** с оценкой динамики опухолевых маркеров через 3 недели. При медленном снижении маркеров (время полувыведения АФП >7 дней и/или БХГ >3 дней) показана ранняя интенсификация химиотерапии. При благоприятном снижении уровня опухолевых маркеров следует продолжить ВЕР до 4 курсов.</p> <p>Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР** вне зависимости от скорости снижения опухолевых маркеров.</p>

Раннее (<2 лет) прогрессирующее распространение рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии*	Показано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме T1P** (предпочтительно) или Ve1P** с последующим удалением всех остаточных опухолей у пациентов исходно с несеминомным раком яичка. При неэффективности химиотерапии 2-й линии и отсутствии возможности радикального удаления всех остаточных опухолей показано проведение высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови.
Позднее (>2 лет) прогрессирующее распространение рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии*	При технической возможности все пациенты должны подвергаться радикальному оперативному лечению. При нерезектабельности рецидивной опухоли показана гистологическая верификация заболевания с последующим проведением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического диагноза и последующим обсуждением вопроса об удалении всех остаточных опухолей.

* Лечение должно начинаться в максимально короткие сроки и проводиться на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова специально организованной мультидисциплинарной Группой специалистов.

** Отсрочка проведения химиотерапии показана в исключительных случаях (лихорадка с Гранулоцитопенией 3 степени или тромбоцитопения <100 000). Снижение дозы химиопрепаратов не допускается. Доза химиопрепаратов рассчитывается в зависимости от площади тела пациента и округляется до целого миллиграмма. Площадь тела пациента рассчитывается исходя из его актуального роста и веса на первый день химиотерапии по формулам Мостеллера или Дюбуа и Дюбуа (например, с использованием онлайн калькулятора <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>). Округление площади тела пациента (например, до 2 м² у пациентов с площадью тела >2 м²) не допускается.

31.6. Начальное лечение пациентов с опухолями яичка.

31.6.1. Высокая орхиэктомия.

Лечение большинства пациентов с опухолью яичка начинается с операции по удалению пораженного яичка. Паховым доступом производится удаление яичка с придатком, оболочками и семенным канатиком до уровня глубокого пахового кольца. Во время операции или впоследствии может быть установлен протез яичка с целью коррекции косметического дефекта.

При подозрении на опухоль яичка по данным физикального и/или ультразвукового обследования показано выполнение хирургической ревизии яичка паховым доступом. При обнаружении опухоли выполняется орхифуникулэктомия, если при ревизии диагноз неясен, производится биопсия или экономное иссечение образования с последующим экспресс-гистологическим исследованием.

При повышении уровня опухолевых маркеров до орхифуникулэктомии необходимо проследить за их динамикой после операции (обычно через 7 дней) с учетом времени их полувыведения (норма для АФП <7 дней, БХГ <3 дней) до их нормализации либо плато, поскольку прогностическая Группа IGCCCG базируется на уровне маркеров после орхиэктомии.

31.6.2. Органосохраняющие вмешательства.

При наличии синхронных билатеральных опухолей яичек, метастатической опухоли контралатерального яичка или опухоли единственного яичка, занимающих менее 30 % объема яичка, и нормального уровня тестостерона альтернативой орхифуникулэктомии являются органосохраняющие вмешательства. Органосохраняющие вмешательства должны выполняться только в центрах, имеющих опыт выполнения таких процедур.

31.6.3. Химиотерапия по жизненным показаниям.

У пациентов в тяжелом состоянии, обусловленном метастатическим процессом, при наличии клинической картины рака яичка, а также высоких уровней АФП или БХГ показано начало химиотерапии по жизненным показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхифуникулэктомия выполняется по окончании химиотерапии.

31.6.4. Дальнейшее лечение.

Дальнейший план лечения пациентов определяется гистологическим строением опухоли. Схемы лечения семиномы и несеминомных опухолей отличаются друг от друга. Подход к лечению определяется стадией процесса и прогнозом. Если после

гистологического исследования выставлен диагноз семиномы, но имеется повышенный уровень АФП, подход к дальнейшему лечению такой же, как при лечении несеминомных опухолей. Это же относится и к опухолям яичка смешанного типа, содержащим элементы семиномы.

Резюме:

Орхифуникулэктомия выполняется как первый этап лечения.

В случае тяжелого состояния пациента, обусловленного обширным метастатическим процессом, при наличии типичной клинической картины с повышенными уровнями АФП и БХГ, показано немедленное начало химиотерапии. Орхифуникулэктомия выполняется по завершении химиотерапии.

Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхифуникулэктомией, через 7 дней после нее и при их повышенном уровне далее в соответствии с периодом полувыведения.

Органосохраняющие вмешательства при опухолях яичка возможны лишь в следующих случаях: синхронные/метахронные билатеральные опухоли или опухоли единственного яичка, занимающие менее 30 % объема яичка, при удовлетворительной гормональной функции; только в специализированных центрах

31.7. Морфологическое исследование.

Корректное морфологическое исследование крайне важно для правильного планирования лечения. Для полного гистологического исследования опухоли необходимо приготовить один блок с каждого сантиметра опухоли (но не менее трех блоков с опухоли), а также блоки нормальной ткани яичка, прилегающей к опухоли. Следует также взять участки семенного канатика на уровне его пересечения и на расстоянии 1 см от яичка. В сомнительных случаях может выполняться иммуногистохимическое исследование: АФП и БХГ, при семиноме – цитокератины (САМ 5.2), плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; при GCNIS – плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; другие – хроматографин А (Cg A), Ki-1 (MIB-1).

Патоморфологическое заключение должно включать оценку следующих показателей: локализация; размер; мультицентричность; распространенность опухоли (например, вовлечение rete testis и т.д.); категория pT; гистологический тип (ВОЗ); при семиноме: наличие клеток синцитиотрофобласта; в многокомпонентных опухолях описывается каждый компонент и оценивается его количество в процентах); наличие сосудистой инвазии; наличие GCNIS яичка.

31.8. Диагностика и лечение герминоклеточной неоплазии *in situ* (далее – GCNIS).

GCNIS является предраковым заболеванием. У пациентов с GCNIS кумулятивный риск развития герминогенного рака яичка в течение 7 лет составляет 70 %. У 5 % пациентов с герминогенным раком яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется GCNIS, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии.

31.8.1. Диагностика GCNIS.

У пациентов с высоким риском обнаружения GCNIS может выполняться биопсия контралатерального яичка (предпочтительно открытая). Двукратная биопсия повышает чувствительность метода. Биопсия яичка обычно выполняется одновременно с орхифуникулэктомией. Биоптат для идентификации GCNIS необходимо сохранять в растворах Stieve или Bouin (не в формалине!). Показаниями к биопсии яичка является возраст моложе 40 лет и: выраженная атрофия яичка (объем яичка <12 мл); крипторхизм в анамнезе; нарушение сперматогенеза (показатель Джонсона 1-3).

31.8.2. Лечение GCNIS контралатерального яичка или поражение единственного яичка после органосохраняющего лечения.

Существуют три основные лечебные опции – орхифуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение. Орхифуникулэктомия и лучевая терапия позволяют излечить GCNIS, но

ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением GCNIS и развитием опухоли яичка обычно длительный, для пациентов, желающих завести детей, можно предложить наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.

Лучевая терапия в дозе 16–20 Гр (по 2 Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы GCNIS. После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно нарушение функции клеток Лейдига. Всем пациентам со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.

31.8.3. Лечение GCNIS у пациентов без явной опухоли яичка.

GCNIS может быть обнаружена случайно при биопсии яичка у пациентов без признаков рака яичка (бесплодие или внегонадная опухоль). При нормальном контралатеральном яичке стандартным лечением является орхифуникулэктомия, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности.

31.8.4. Лечение GCNIS у пациентов, которым планируется проведение химиотерапии.

Если у пациента с GCNIS планируется проведение химиотерапии, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет GCNIS у 2/3 таких пациентов. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее, чем через 6 мес. после завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность «пропустить» их будет высока. Пациентам с персистирующей GCNIS после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

31.9. Лечение семиномы в I клинической стадии.

У пациентов с чистой семиномой в удаленном яичке и отсутствием метастазов по данным адекватного обследования в 15–20 % случаев имеется субклиническое распространение опухоли, обычно локализующееся в забрюшинных лимфоузлах, которое проявляется при последующем наблюдении. Решение о выборе метода адьювантного лечения или наблюдения должно основываться на результатах обсуждения возможных вариантов с их преимуществами и недостатками с конкретным пациентом при учете его индивидуальной ситуации.

31.9.1. Динамическое наблюдение.

Частота прогрессирования заболевания при использовании наблюдения (выжидательной тактики) после орхифуникулэктомии колеблется от 15 до 20 %. Рецидивы заболевания могут быть эффективно излечены при помощи лучевой или химиотерапии, в связи с чем раково-специфическая выживаемость при использовании тактики наблюдения достигает 97–100 %. Недостатком такой тактики является необходимость более интенсивного наблюдения с использованием КТ брюшной полости.

31.9.2. Адьювантная химиотерапия.

Альтернативой наблюдению является проведение одного курса монокимиотерапии карбоплатином АUC×7. В крупном рандомизированном исследовании MRC/EORTC, сравнивающем эффективность адьювантной лучевой терапии и монокимиотерапии карбоплатином АUC×7, при среднем сроке наблюдения 4 года различий в частоте рецидивов заболевания, времени до прогрессирования и выживаемости выявлено не было. Локализация рецидивов была различной в зависимости от типа лечения: в забрюшинном пространстве – чаще в Группе карбоплатина, в тазовых лимфоузлах – чаще после лучевой терапии. Преимуществом карбоплатина в сравнении с лучевой терапией была меньшая продолжительность лечения и снижение частоты рака контралатерального яичка.

31.9.3. Адьювантная лучевая терапия.

Альтернативным методом лечения после орхифуникулэктомии при сеиноме в I клинической стадии является проведение адьювантной лучевой терапии. При

назначении такого лечения необходимо учитывать существенное повышение риска вторичных злокачественных опухолей брюшной полости и сердечно-сосудистых осложнений. В зону лучевого воздействия включают парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы лимфатические узлы. Основным недостатком такого лечения является существенный риск развития злокачественных опухолей, индуцированных облучением.

Лучевая терапия проводится с использованием линейных ускорителей с энергией фотонов >6 MV и техники объемного планирования (3D-CRT). На первом этапе выполняется планирующая бесконтрастная КТ в положении пациента для лучевой терапии (лежа на спине, с руками вдоль туловища и несколько разведенными ногами для использования мошоночного блока). У пациентов, желающих сохранить фертильность, спермограмма и криоконсервация спермы выполняются до планирования лучевой терапии. Лучевая терапия начинается после полного заживления раны после высокой орхиэктомии.

Пациенты лечатся 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза 20 Гр за 10 фракций (РОД 2 Гр).

Используются два встречных (переднее и заднее) поля. Границы облучения: верхняя Граница – нижний край тела Th11, нижняя Граница – нижний край тела L5. Латеральные Границы – устанавливаются на основании бесконтрастной КТ, выполненной для нужд планирования лучевой терапии. На томограммах контурируются аорта и нижняя полная вена с включением в целевой объем окружающих тканей на 1,2–1,9 см по окружности, захватывающих парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы. (рисунок 31.1а).

Лучевая нагрузка на критические органы: средняя доза облучения D50 % на правую и левую почку не должна быть более 8 Гр. Если у пациента единственная почка, то D15 % не должна превышать 20 Гр.

Все пациенты кроме подвергнутых двухсторонней орхиэктомии должны лечиться с блоком на мошонке (защита контралатерального яичка).

Противопоказания к проведению лучевой терапии – подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе.



Рисунок 31.1 – Схема полей облучения при адьювантной лучевой терапии семиномы в I стадии (а), первой (б) и второй (в) фазы лечения опухоли правого яичка IIА/В стадий

Резюме: лечение семиномы в I клинической стадии (pT1-4N0M0S0).

У ответственных пациентов с благоприятными прогностическими факторами (размер опухоли яичка <4 см без инвазии опухоли rete testis) показано наблюдение.

Альтернативой наблюдению является проведение одного курса монокимиотерапии карбоплатином АUC \times 7.

Возможно проведение адъювантной лучевой терапии в дозе 20 Гр на область парааортальных лимфоузлов, однако необходимо учитывать риск индуцированных злокачественных опухолей.

Следует избегать назначения адъювантной терапии у пациентов с очень низким риском рецидива заболевания

31.10. Лечение семиномы в клинических стадиях ПА/В.

Небольшое увеличение забрюшинных лимфоузлов (<2 см) без повышения уровня опухолевых маркеров представляет диагностическую проблему, поскольку требуется дифференциальная диагностика между доброкачественным увеличением и метастазами. В таких случаях показано наблюдение и повторная КТ через 8 недель либо биопсия лимфоузлов. Лечение должно проводиться только в случае подтверждения метастатического характера поражения лимфоузлов.

31.10.1. Лучевая терапия:

Стандартом лечения семиномы ПА/В стадии является лучевая терапия. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфоузлы. Общие принципы лечения (использование линейных ускорителей, 3D-CRT, методика планирования, профилактика бесплодия) соответствуют таковым как при лечении семиномы в I стадии (см. выше). Лучевая терапия начинается после полного заживления раны после высокой орхиэктомии.

Лечение проводится в две фазы без перерывов между ними. Первая фаза заключается в облучении в дозе 20 Гр за 10 фракций (РОД 2 Гр) 5 раз в неделю забрюшинных (парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы) и проксимальных ипсилатеральных (со стороны пораженного яичка) подвздошных (общие, наружные и проксимальные внутренние) лимфоузлов. Границы облучения: верхняя Граница – нижний край тела Th11, нижняя Граница – верхушка вертлужной впадины. Латеральные Границы – устанавливаются на основании бесконтрастной КТ, выполненной для нужд планирования лучевой терапии. На томограммах контурируются аорта, нижняя полная вена и ипсилатеральные подвздошные вены и артерии до верхушки вертлужной впадины с включением в целевой объем окружающих тканей на 1,2–1,9 см по окружности (рисунок 31.1б). Нет необходимости включать ипсилатеральные паховые лимфоузлы или ипсилатеральный рубец в объем облучения кроме случаев с предшествующими операциями в ипсилатеральной паховой или тазовой области (например, орхипексия или паховая герниография).

Вторая фаза (буст) состоит в проведении облучения в РОД 2 Гр до дозы 30 Гр при стадии ПА или дозы 36 Гр при стадии ПВ. В объем облучения включаются увеличенные метастатические лимфоузлы с отступлением по 2 см по окружности (рисунок 31.1в).

Все пациенты за исключением после двухсторонней орхиэктомии должны лечиться с блоком на мошонке (защита контралатерального яичка).

Противопоказания к проведению лучевой терапии – подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе.

Для оценки эффекта через 3 мес. после окончания лучевой терапии выполняется КТ брюшной полости и малого таза; данные этого исследования являются основой для дальнейшего наблюдения.

31.10.2. Химиотерапия.

Недостатком лучевой терапии является повышенный риск радиоиндуцированных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний, что привело к расширению показаний к химиотерапии при сеиноме в стадиях ПА/В. Проводятся 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР или 4 курса ЕР в случаях противопоказаний к блеомицину. Несмотря на большую кратковременную токсичность, отдаленные результаты лучевой и химиотерапии сопоставимы.

Резюме: лечение семиномы в клинических стадиях ПА/В.

Семинома в клинической стадии ПА (pT1-4N1M0).

Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 30 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов. При противопоказаниях или отказе от лучевой терапии может использоваться химиотерапия (3×ВЕР или 4×ЕР).

Семинома в клинической стадии ПВ (pT1-4N2M0).

Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов или курсы полихимиотерапии (3×ВЕР или 4×ЕР)

31.11. Лечение несеминомных опухолей в I клинической стадии.

Выживаемость пациентов несеминомными герминогенными опухолями в I клинической стадии составляет 99 % независимо от тактики при условии правильному следованию ей. Наличие сосудистой инвазии в первичной опухоли является наиболее важным неблагоприятным фактором прогноза. При ее наличии риск возврата болезни достигает 48 % по сравнению с 14–22 % при ее отсутствии. Поэтому выбор тактики лечения пациентов с I стадией основывается на этом признаке.

31.11.1. Клиническая стадия IA/B (pT1-4 N0 M0 S0).

Существуют четыре варианта ведения пациентов с несеминомным раком яичка в I клинической стадии после высокой орхиэктомии: динамическое наблюдение, адъювантная химиотерапия, нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия и риск-адаптированная тактика.

У до 30 % пациентов с несеминомными опухолями в I клинической стадии имеются субклинические метастазы, которые впоследствии прогрессируют при наблюдении за пациентом после орхифунгулэктомии. Решение о выборе лечения должно всегда основываться на тщательном обсуждении с пациентом достоинств и недостатков различных тактик, а также индивидуальной ситуации конкретного пациента.

31.11.1.1. Динамическое наблюдение.

У пациентов с низким риском рецидива (без сосудистой инвазии, стадия IA, pT1cN0M0S0) может проводиться наблюдение. Целесообразно проводить наблюдение только при ответственном поведении пациента и возможности длительного и регулярного мониторинга с применением КТ.

31.11.1.2. Адъювантная химиотерапия.

Стандартным методом лечения является проведение одного курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. При таком подходе безрецидивная и общая выживаемости составляют 97 % и 99 % соответственно. Недостатками адъювантной химиотерапии является ее токсичность, влияние на фертильность пациента и потенциальный риск развития вторичных опухолей. Также необходимо учитывать риск развития поздних рецидивов вследствие роста тератомы и прогрессирования химиорезистентной опухоли.

31.11.1.3. Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НСЗЛАЭ).

Также является стандартным методом и альтернативой адъювантной полихимиотерапии. В ходе забрюшинной лимфаденэктомии удаляют клетчатку с лимфатическими узлами, окружающую аорту и нижнюю полую вену от почечных сосудов до наружных подвздошных артерий. Границами лимфодиссекции при опухоли правого яичка являются: краниально – правая почечная артерия, латерально – правый мочеточник, медиально – латеральный край аорты, дистально – нижняя брыжеечная артерия, правые общая и наружная подвздошные артерии. При операции слева краниальной Границей является левая почечная артерия, латеральной – левый мочеточник, медиальной – латеральный край нижней полую вены, дистальной – нижняя брыжеечная артерия, общая и наружная подвздошные артерии слева.

НСЗЛАЭ представляет собой модифицированную операцию, включающую нисходящую технику удаления забрюшинной клетчатки с выделением и сохранением эфферентных симпатических нервных волокон. Данная техника операции была

предложена с целью профилактики ретроградной эякуляции, однако риск этого осложнения после НСЗЛАЭ сохраняется (6–8 %).

При обнаружении метастазов в удаленных лимфоузлах показано проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР или наблюдение у отдельных пациентов.

31.11.1.4. Риск-адаптированная тактика.

Риск-адаптированный подход основан на учете сосудистой инвазии – фактора риска субклинических метастазов. Подтверждены благоприятные результаты использования такой тактики с частотой излечения близкой к 100 %. При использовании риск-адаптированного лечения у пациентов с сосудистой инвазией рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии, а пациентам без сосудистой инвазии – наблюдение. Ранее в качестве адъювантной терапии рекомендовалось проведение двух курсов ВЕР. В настоящее время пациентам с наличием сосудистой инвазии (категория pT2) рекомендуется один курс ВЕР, что связано с низкой частотой рецидивов (2–3 %) и эквивалентными показателями выживаемости при сохранении высокой эффективности спасительной терапии. В случае рецидива после 1×ВЕР, рекомендуется проведение трех курсов ВЕР.

31.11.2. Клиническая стадия IS (pT1-4 N0 M0 S1-3).

После удаления яичка с опухолью показано проведение повторных анализов крови пациента на АФП и БХГ с целью мониторинга динамики уровня маркеров в соответствии с их временем полувыведения для подтверждения факта их нормализации или сохранения повышенного уровня (как правило, еженедельно) в течение до 6 недель. Если уровень маркеров не нормализуется или растет, то у пациента имеется резидуальная опухоль. До 87 % таких пациентов имеют метастазы в забрюшинных лимфоузлах. Такому пациенту показано выполнение УЗИ контралатерального яичка, если оно не было выполнено ранее. Пациентам с несеминомными раком яичка в клинической стадии IS показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или 4×ЕР).

Резюме

Клиническая стадия IA/B (pT1-4 N0 M0 S0).

Пациентов с несеминомными опухолями в клинической стадии IA/B необходимо информировать о всех вариантах лечения после удаления яичка (наблюдение, химиотерапия, НСЗЛАЭ), их эффективности, побочных эффектах и длительных последствиях.

У ответственных пациентов с IA стадией (pT1 N0 M0 S0, без сосудистой инвазии) показано проведение тщательного наблюдения при наличии возможности мониторинга за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ.

При отказе от наблюдения показано проведение 1 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

Альтернативой химиотерапии является НСЗЛАЭ. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или наблюдение у отдельных пациентов).

Клиническая стадия IS (pT1-4 N0 M0 S1).

Наличие повышенного уровня маркеров после орхифуникулэктомии должно быть подтверждено мониторингом уровня маркеров после операции в соответствии с их периодом полувыведения. Наличие повышенного уровня маркеров должно демонстрироваться не менее чем в 2 анализах.

При нормальных результатах УЗИ контралатерального яичка показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР

31.12. Лечение несеминомных опухолей в клинических стадиях ПА/В.

31.12.1. Клиническая стадия ПВ и ПА с повышенными уровнями маркеров после орхифуниктуэктомии.

Эта категория пациентов должна получать химиотерапию по алгоритмам лечения распространенного рака яичка в соответствии с рекомендациями Международной Объединенной Группы по Герминогенному Раку (IGCCCG) (см. раздел 31.13).

31.12.2. Клиническая стадия ПА с нормальными уровнями маркеров после орхифуниктуэктомии.

Возможно использование двух вариантов ведения пациентов: НСЗЛАЭ или наблюдение.

31.12.2.1. Забрюшинная ЛАЭ.

Стандартным методом лечения пациентов несеминомным раком яичка ПА стадии с нормальными уровнями маркеров является НСЗЛАЭ. После забрюшинной ЛАЭ у 12–13 % пациентов метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов не обнаруживается, т.е. имеет место патологическая I стадия. В случае выявления метастазов (патологические стадии ПА/В) показано проведение адьювантной химиотерапии (категория рN1) или наблюдения (рN2-3).

31.12.2.2. Наблюдение.

Альтернативой НСЗЛАЭ может быть выполнение КТ через 6 недель после первичной КТ. При уменьшении размеров лимфоузлов показано дальнейшее наблюдение. При стабилизации или прогрессировании заболевания без роста уровня АФП или БХГ показана НСЗЛАЭ. При росте АФП или БХГ показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с классификацией IGCCCG (см. раздел 11).

Резюме Клиническая стадия ПА с повышенным уровнем опухолевых маркеров (pT1-4 N1 M0 S1) и клиническая стадия ПВ (pT1-4 N2 M0 S0-1). Показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с прогностической Группой по классификации IGCCCG (подробнее см. раздел по лечению распространенных опухолей). Клиническая стадия ПА с нормальным уровнем опухолевых маркеров (pT1-4 N1 M0 S0). Показано выполнение НСЗЛАЭ. Альтернативой может быть динамическое наблюдение (КТ + маркеры) через 6 недель. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах злокачественной опухоли после забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или наблюдение у отдельных пациентов)

31.13. Лечение пациентов распространенными опухолями (стадии ПС/Ш).

Для достижения наилучших результатов лечения у пациентов метастатическим раком яичка эти пациенты должны немедленно направляться в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова под наблюдение специально организованной мультидисциплинарной Группы специалистов, где должны получать терапию с минимальной задержкой.

Лечение зависит от прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG (таблица 31.6).

Таблица 31.6

Прогностическая классификация герминогенных опухолей Международной Объединенной Группы по Герминогенному Раку (IGCCCG)

Группа	Несеминомные опухоли	Семинома
Благоприятный прогноз	Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная. Отсутствуют внелегочные висцеральные	Любое первичное поражение при отсутствии внелегочных висцеральных метастазов.

	метастазы. Маркеры в пределах S1* 5-летняя выживаемость 92 %	Нормальные показатели АФП, любые БХГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 82 %
Промежуточный прогноз	Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная. Отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы. Маркеры в пределах S2* 5-летняя выживаемость 80 %	Любое первичное поражение при наличии внелегочных висцеральных метастазов. Нормальные показатели АФП, любые БХГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 72 %
Неблагоприятный прогноз	Первичное поражение средостения или внелегочные висцеральные метастазы, или маркеры в пределах S3* 5-летняя выживаемость 48 %.	Прогноз при любой форме семиномы не рассматривается как плохой.

Примечание: * уровень маркеров после орхиуникулэктомии.

31.13.1. Благоприятный прогноз.

Стандартным лечением пациентов с распространенным герминогенным раком (семиномой и несеминомными опухолями) с благоприятным прогнозом по критериям IGCCCG являются проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии противопоказаний к применению блеомицина (почечная недостаточность, возраст >50 лет, выраженная патология легких) проводятся 4 курса химиотерапии по схеме ЕР. Очередной курс химиотерапии должен начинаться на 22-й день без редукции доз химиопрепаратов вне зависимости от количества лейкоцитов в крови. Единственными показаниями к отсрочке начала очередного курса является фебрильная нейтропения (лихорадка с Гранулоцитопенией $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ в первый день очередного цикла.

Доза химиопрепаратов рассчитывается в зависимости от площади тела пациента и округляется до целого миллиграмма. Площадь тела пациента рассчитывается исходя из его актуального роста и веса на первый день химиотерапии по формулам Мостеллера или Дюбуа и Дюбуа (например, с использованием онлайн калькулятора <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>). Округление площади тела пациента (например, до 2 м²) у пациентов с площадью тела >2 м² не допускается.

Профилактическое назначение лейкоцитарных факторов роста не показано. Однако если имели место (1) инфекционные осложнения при проведении предыдущих курсов химиотерапии или (2) задержка проведения очередного курса из-за миелотоксичности, показано профилактическое применение Гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора.

31.13.2. Промежуточный прогноз.

Результаты мета-анализа поддерживают применение 4 курсов ВЕР в качестве стандартного лечения этих пациентов.

31.13.3. Неблагоприятный прогноз.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартным является использование 4 курсов ВЕР. У отдельных пациентов, желающих избежать легочной токсичности блеомицина (из-за наличия пневмосклероза или особенностей профессии), а также пациентов с первичным медиастинальными герминогенными опухолями альтернативой ВЕР является схема VIP (PEI) (этопозид, ифосфамид и цисплатин), которая оказалась равна по эффективности ВЕР, но более миелотоксична. 5-летняя выживаемость до прогрессирования 45–50 %.

Пациенты с медленным снижением уровня опухолевых маркеров после первого или второго курса химиотерапии представляют собой прогностически неблагоприятную подгруппу. В международном рандомизированном исследовании III фазы (GETUG 13) на 263 пациентах с несеминомным раком яичка с неблагоприятным прогнозом было показано, что интенсификация лечения с использованием высокодозной химиотерапии улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания, но не общую выживаемость у пациентов с ранним медленным снижением опухолевых маркеров. Основываясь на результатах этого исследования, пациентов с медленным снижением маркеров после

ВЕР×1 следует переводить на более интенсивные схемы химиотерапии (TIP, VeIP, высокодозная химиотерапия).

Пациентам с исходно неудовлетворительным общим состоянием (статус по шкале Карновского <50 %) или обширным (>50 %) поражением печени, возможно использование первого курса химиотерапии со сниженными дозами химиопрепаратов с последующим проведением лечения в полных дозах после улучшения общего состояния.

Пациентам с обширной опухолевой инфильтрацией легких и риском острого респираторного дистресс синдрома проведение укороченного первого курса (3 дня цисплатин/этопозид без блеомицина) может снизить риск острой смерти.

Резюме

Лечение пациентов распространенными герминогенными опухолями (стадии IIС/III) должно начинаться в максимально короткие сроки и по возможности проводиться в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова под наблюдением специально организованной мультидисциплинарной Группы специалистов.

Отсрочка проведения химиотерапии производится в исключительных случаях (лихорадка с Гранулоцитопенией 3 степени или тромбоцитопения). Снижение дозы химиопрепаратов не допускается. Доза химиопрепаратов рассчитывается в зависимости от площади тела пациента и округляется до целого миллиграмма. Площадь тела пациента рассчитывается исходя из его актуального роста и веса на первый день химиотерапии по формулам Мослеллера или Дюбуа и Дюбуа (например, с использованием онлайн калькулятора <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>). Округление площади тела пациента (например, до 2 м² у пациентов с площадью тела >2 м²) не допускается.

Пациенты с благоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме ВЕР с оценкой динамики опухолевых маркеров через 3 недели. При медленном снижении маркеров (время полувыведения АФП >7 дней и/или БХГ >3,5 дней) показана ранняя интенсификация химиотерапии. При благоприятном снижении уровня опухолевых маркеров следует продолжить ВЕР до 4 курсов.

Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР вне зависимости от скорости снижения опухолевых маркеров.

31.13.4. Лечение пациентов раком яичка с метастатическим поражением головного мозга.

У всех пациентов с поражением центральной нервной системы начальное проведение химиотерапии является обязательным. При наличии резектабельных остаточных образований в головном мозге после химиотерапии показано их хирургическое удаление, при одиночных нерезектабельных метастазах – стереотаксическое облучение. Для обнаружения возможных микрометастазов показано выполнение МРТ головного мозга. При множественных нерезектабельных метастазах, высоком риске прогрессирования опухоли показано облучение всего головного мозга в СОД 40 Гр РОД 1,8 Гр. Возможно использование буста на опухоль до 54 Гр.

31.13.5. Мониторинг эффекта терапии и дальнейшее лечение.

Мониторинг маркеров обязателен перед каждым курсом химиотерапии. Рентгенологическая оценка эффекта с использованием КТ у пациентов без клинических признаков роста метастазов и со снижающимися уровнями маркеров производится после завершения первой линии химиотерапии (3 или 4 курсов). Если на фоне снижающихся опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то, чаще всего, это является проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы». В данной ситуации показано

завершение всего запланированного объема химиотерапии с последующим удалением резидуальной опухоли. Лишь в случае быстрого роста опухоли возможно немедленное выполнение операции до завершения индукционной химиотерапии. При документированном росте уровня маркеров на фоне проведения двух курсов химиотерапии показано начало химиотерапии второй линии независимо от результатов рентгенологического исследования.

При сохраняющихся повышенными на невысоком уровне опухолевых маркерах после проведения индукционной химиотерапии показано частое наблюдение и при отсутствии роста маркеров выполняется хирургическое удаление остаточных образований. Проведение спасительной химиотерапии показано лишь в случае однозначного роста уровня маркеров.

31.13.6. Лечение резидуальной опухоли.

31.13.6.1. Семинома.

У пациентов семиномой резидуальная опухоль после проведения химио- или лучевой терапии не требует удаления независимо от размеров. При этом необходимы частые обследования с определением маркеров. У пациентов с остаточными очагами >3 см отрицательные результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой, выполненной через 6–8 недель и более после завершения химио- или лучевой терапии, являются достоверным признаком отсутствия жизнеспособной опухоли. У пациентов с остаточной опухолью <3 см выполнение ПЭТ не показано. В случае положительного результата ПЭТ без роста опухоли для исключения ложно-положительных результатов показан повтор исследования через 6 недель или биопсия образования. Также биопсия показана при маркер-негативном росте опухоли. В случае верификации наличия жизнеспособной сеиномы показано проведение спасительной терапии (как правило, химио- или лучевой терапии). При отсутствии нормализации БХГ или последующем росте этого маркера спасительная терапия показана без гистологической верификации.

31.13.6.2. Несеминозные опухоли.

После проведения химиотерапии первой линии только в 6–10 % остаточных опухолевых масс содержится жизнеспособная опухоль, в 50 % зрелая тератома и 40 % некротические и фиброзные ткани. Для диагностики остаточной жизнеспособной опухоли ПЭТ/КТ не показана.

Пациенты, достигшие полного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и отсутствие визуализируемых метастазов) по завершении химиотерапии, не нуждаются в оперативном лечении. Если уровень маркеров нормализовался или стабилизировался на небольшом уровне и размеры резидуальной опухоли превышают 1 см, то показано полное хирургическое удаление всех остаточных опухолей.

При наличии маркер-негативных остаточных образований в забрюшинном пространстве <1 см у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям IGCCCG после первой линии химиотерапии, таким пациентам показано динамическое наблюдение. Во всех остальных случаях показано выполнение забрюшинной лимфаденэктомии в течение 2–6 недель после завершения химиотерапии. В ходе операции должны быть полностью резецированы зоны первичного метастатического поражения. Границами лимфодиссекции являются почечные сосуды краниально, мочеточники латерально, общие подвздошные сосуды дистально (билатеральная лимфодиссекция). В отдельных случаях с небольшим объемом поражения может выполняться лимфодиссекция в Границах как при I стадии. Удаление только отдельных остаточных образований не должно выполняться.

По возможности удаляются все остаточные опухоли в организме пациента. У пациентов с поражением нескольких анатомических областей вопрос об объеме оперативного вмешательства решается индивидуально. При этом учитываются число и локализация очагов, риск рецидива и качество жизни. Возможность удаления резидуальной опухоли, локализующейся вне забрюшинного пространства и легких, рассматривается индивидуально с учетом того, что различия морфологии опухоли из

разных анатомических областей имеют место у 35–50 % пациентов. Если в резецированной на первом этапе резидуальной опухоли обнаруживается только некроз, то возможно как наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление, поскольку в до 20 % случаев встречается несоответствие морфологии образований между обоими легкими. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

31.13.6.3. Консолидирующая химиотерапия после оперативного удаления остаточной опухоли.

При наличии в удаленной резидуальной опухоли некроза или зрелой/незрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При неполном удалении жизнеспособной злокачественной опухоли или при наличии >10 % жизнеспособной опухоли в удаленном препарате показано проведение двух курсов цисплатин-содержащей химиотерапии в обычных дозах (с учетом кумулятивной дозы блеомицина).

В случае радикального удаления резидуальной опухоли при наличии в удаленном препарате <10 % жизнеспособных клеток злокачественной опухоли особенно при благоприятном прогнозе по IGCCCG адьювантная химиотерапия не показана и за такими пациентами необходимо наблюдать.

У пациентов с резецированной жизнеспособной опухолью после второй или третьей линий химиотерапии прогноз значительно хуже. Адьювантная химиотерапия не улучшает выживаемость у таких пациентов и поэтому не показана.

31.14. Лечение прогрессирования герминогенного рака яичка после терапии первой линии.

Прогностическими факторами выживаемости в случаях возврата болезни или прогрессирования герминогенного рака являются: локализация и морфология первичной опухоли, достигнутый эффект первой линии терапии, длительность предшествующей ремиссии и уровни АФП и БХГ на момент рецидива, локализация метастазов (прогностический индекс Logch-Beyer).

31.14.1. Семинома.

При рецидиве семиномы после лучевой терапии тактика и прогноз не отличаются от исходно диссеминированных случаев. Применение химиотерапии на основе цисплатина излечивает >90 % таких пациентов. Если же рецидив заболевания развился у пациентов, получавших химиотерапию по схеме ВЕР, то проведение цисплатин-содержащей химиотерапии второй линии приводит к длительной выживаемости у ≤50 % пациентов. Схемами выбора в данной ситуации являются 4 курса VeIP (винбластин, ифосфамид и цисплатин) или TIP (паклитаксел, ифосфамид и цисплатин). Пациенты с рецидивами семиномы должны получать лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

31.14.2. Несеминозные опухоли.

31.14.2.1. Химиотерапевтическое лечение.

У пациентов с возвратом болезни после одной орхифуникулэктомии длительная выживаемость отмечается в >90 % случаев. Эти пациенты должны получать химиотерапию первой линии, как при распространенных несеминозных герминогенных опухолях в зависимости от Группы риска по IGCCCG.

При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии проведение спасительной химиотерапии приводит к долговременной ремиссии у около 50 % пациентов, однако результаты сильно зависят от прогностических факторов, указанных выше. У таких пациентов показано проведение 4 курсов трехкомпонентной химиотерапии с включением цисплатина, ифосфамида и винбластина (VeIP), паклитаксела (TIP) или этопозида (PEI/VIP). При выборе схемы целесообразно избегать лекарственных средств (кроме цисплатина), использовавшихся при индукционной химиотерапии, а также учитывать, что схема TIP показала наилучшие результаты (70 % полных ремиссий) в проспективном исследовании. В связи с потенциально летальной гематологической токсичностью эти режимы должны по возможности проводиться в РНПЦ ОМР

им. Н.Н.Александрова врачами-химиотерапевтами, специализирующимися на таком лечении, и с поддержкой Гранулоцитарными колоние-стимулирующими факторами.

При наличии возможности таким пациентам может проводиться высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. При использовании высокодозной терапии рекомендуется проведение повторных тандем-курсов карбоплатина и этопозида (HD-CE).

31.14.2.2. Хирургическое лечение рецидивов.

Резидуальная опухоль после химиотерапии по поводу возврата болезни должна быть резецирована в течение 4–6 недель после нормализации маркеров или при сохранении повышенных уровней маркеров на невысоком уровне. Лишь при прогрессировании заболевания после химиотерапии рецидива и отсутствии других вариантов лекарственной терапии показана попытка оперативного лечения при условии возможности безопасного радикального удаления всех проявлений болезни. Этот подход позволяет достичь длительной выживаемости у 25 % пациентов, в частности при поздних рецидивах, умеренно повышенном уровне АФП и локализованной (в основном, забрюшинной) опухоли. При быстром прогрессировании болезни с растущим уровнем БХГ хирургическое лечение не должно использоваться.

31.15. Лечение заболевания, прогрессирующего после терапии второй линии или резистентного к цисплатину.

Проведение лечения химиопрепаратами в обычных дозах у пациентов с рецидивом заболевания после химиотерапии второй линии недостаточно эффективно. Пациентам, которые получали две линии химиотерапии в обычных дозах, при возможности целесообразно назначать высокодозную химиотерапию (HD-CE), что позволяет достичь излечения у 20–25 % пациентов.

Заболевание, которое рецидивирует в течение 4–8 недель после окончания химиотерапии на основе цисплатина, или прогрессирующее на фоне такого лечения, или рецидивирующее вскоре после проведения высокодозной химиотерапии, считается резистентным к цисплатину. У таких пациентов комбинации гемцитабина и оксалиплатина или гемцитабина, оксалиплатина и паклитаксела приводят к ответу на лечение в 25–45 % случаев. У пациентов с хорошей функцией почек можно рассматривать возобновление терапии цисплатином в сочетании с гемцитабином и паклитакселом.

У пациентов с хорошим ответом на лечение показано удаление остаточных опухолевых образований. При неэффективности спасительной химиотерапии (напр. росте опухолевых маркеров) может использоваться т.н. «хирургия отчаяния», которая приводит к длительной ремиссии у части таких пациентов.

31.16. Поздние рецидивы (≥ 2 лет после окончания первой линии терапии).

Поздние рецидивы, определяемые как возврат болезни более, чем через 2 года после успешной первичной химиотерапии с или без удаления остаточной опухоли, развиваются в 1,4 % и 3,2 % случаев при семиномных и несеминомных опухолях, соответственно. При технической возможности пациенты с поздним рецидивом должны подвергаться радикальному оперативному лечению.

У пациентов с быстрорастущим уровнем БХГ лечение может начинаться с индукционной химиотерапии, однако в большинстве случаев целесообразно выполнять хирургическое лечение вне зависимости от уровня опухолевых маркеров.

Если рецидивная опухоль нерезектабельна, то должна быть произведена биопсия для гистологического подтверждения заболевания с последующим назначением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического диагноза. При положительном эффекте спасительной химиотерапии по возможности должно быть выполнено хирургическое удаление остаточных опухолей. При наличии нерезектабельного, но локализованного заболевания может быть проведена стереотаксическая или обычная лучевая терапия. Для улучшения результатов, лечение поздних рецидивов должно проводиться в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Резюме

Лечение пациентов с прогрессированием рака яичка после химиотерапии первой линии должно начинаться в максимально быстрые сроки и проводиться под наблюдением специально организованных высококвалифицированных мультидисциплинарных Групп врачей для лечения этой патологии.

Лечение раннего (<2 лет) прогрессирования распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии

Показано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме TIP (предпочтительно) или VeIP с последующим удалением всех остаточных опухолей у пациентов исходно с несеминомным раком яичка.

При неэффективности химиотерапии 2-й линии и отсутствии возможности радикального удаления всех остаточных опухолей показано проведение высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови.

Лечение позднего (>2 лет) прогрессирования распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии

При технической возможности все пациенты должны подвергаться радикальному оперативному лечению.

При нерезектабельности рецидивной опухоли показана гистологическая верификация заболевания с последующим проведением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического диагноза и последующим обсуждением вопроса об удалении всех остаточных опухолей

31.17. Схемы комбинированной химиотерапии, наиболее часто используемые при лечении пациентов с герминогенными опухолями яичка.

31.17.1. Схемы первой линии химиотерапии.

ВЕР:

Цисплатин 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни.

Этопозид 100 мг/м² /день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

Блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10–15 мин, 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

EP:

Цисплатин 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Этопозид 100 мг/м²/день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

CARBO:

Карбоплатин AUC 7 (расчет дозы по формуле Калверта: $7 \times [\text{скорость клубочковой фильтрации} + 25]$) внутривенная инфузия в течение 60 мин в день 1.

VIP:

Этопозид 75 мг/м² /день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

Ифосфамид 1200 мг/м²/день в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й дни.)

Цисплатин 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

31.17.2. Схемы второй линии химиотерапии.

TIP:

Паклитаксел 250 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день.

Ифосфамид 1500 мг/м²/день в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 2–5-й дни.

Месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 2–5-й дни.

Цисплатин 25 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 2–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

VeP:

Винбластин 0,11 мг/кг внутривенно в течение 5–10 мин, 1-й и 2-й дни.

Ифосфамид 1200 мг/м²/день внутривенно в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й дни.

Цисплатин 20 мг/м² /день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

31.17.3. Высоккодозная химиотерапия.

HD-CE:

Карбоплатин 700 мг/м² (площадь поверхности тела) внутривенно

Этопозид 750 мг/м² внутривенно

Вводить за 5, 4 и 3 дня до инфузии периферических стволовых клеток крови

Проводить два курса терапии. Второй курс проводится после нормализации уровня Гранулоцитов и тромбоцитов

TI-CE:

Паклитаксел 200 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день.

Ифосфамид 2000 мг/м²/день внутривенно в течение 4 часов с защитой месной, 2–4-й дни.

Проводится 2 курса через 14 дней с последующим введением:

Карбоплатин AUC 7–8 внутривенно в течение 60 мин, 1–3-й дни.

Этопозид 400 мг/м² внутривенно, 1–3-й дни.

Вводить с поддержкой периферическими стволовыми клетками крови с интервалом от 14 до 21 дня до трех курсов.

31.18. Заместительная гормональная терапия.

У пациентов после двусторонней орхифуникулэктомии должна проводиться пожизненная заместительная терапия тестостероном. После односторонней орхифуникулэктомии показанием к назначению тестостерона является его низкий уровень в сыворотке и соответствующие клинические симптомы.

31.19. Наблюдение, сроки и объем обследования (таблицы 31.7-31.10).

Наблюдение за пациентами герминогенными опухолями яичка включает в себя следующие диагностические мероприятия:

физикальное обследование (осмотр и пальпация шеи, живота, паховых областей, поверхностных лимфоузлов в других областях, мошонки и контралатерального яичка);

определение уровня опухолевых маркеров (АФП и БХГ);

рентгенография и/или КТ Грудной клетки, КТ брюшной полости и малого таза или УЗИ;

КТ или МРТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики, остеосцинтиграфия в случае болевого синдрома в костях.

Риск возврата болезни и прогрессирования у пациентов герминогенными опухолями сильно варьирует в зависимости от стадии рака и варианта лечения. Интенсивность наблюдения должна определяться величиной этого риска. Необходимо помнить о возможности развития опухоли контралатерального яичка.

В общем, при выборе наиболее эффективного режима наблюдения следует руководствоваться следующими положениями:

поскольку большинство возвратов болезни происходит в первые 2 года после лечения, в этот период наблюдение должно быть наиболее интенсивным;

поздние рецидивы могут развиваться через >5 лет после лечения, поэтому целесообразно проводить ежегодное наблюдение в течение всей жизни;

после забрюшинной ЛАЭ рецидивы в забрюшинном пространстве развиваются редко, чаще всего прогрессирование отмечается в Грудной клетке;

значение рентгенографии Грудной клетки при наблюдении за пациентами распространенным раком с полным эффектом химиотерапии в последние годы было поставлено под сомнение;

КТ Грудной клетки обладает большей диагностической ценностью, чем рентгенография Грудной клетки;

результаты лечения зависят от объема и распространенности опухоли, поэтому могут быть оправданы более интенсивные стратегии наблюдения, с целью выявления рецидива до развития симптомов;

после лучевой и химиотерапии имеется небольшой длительный риск вторичных опухолей;

диагностическое ионизирующее облучение может приводить к вторичным злокачественным опухолям, поэтому частота выполнения КТ в целом должна быть снижена и любое назначение рентгенологического обследования должно быть обосновано;

КТ может быть заменено на МРТ, однако данное исследование целесообразно выполнять в одном и том же учреждении с использованием одного и того же протокола;

При определенных условиях (наличие высококвалифицированного специалиста) возможно использование УЗИ как метода наблюдения за забрюшинным пространством, однако этот метод в целом не рекомендуется, поскольку его результаты сильно варьируют среди различных специалистов.

Рекомендуемые схемы наблюдения представлены в таблицах 31.7–31.11.

Таблица 31.7

Минимальное наблюдение при выжидательной тактике у пациентов несеминочными опухолями яичка IA стадии

Процедура	Годы			
	1-й	2-й	3–5-й	6–10-й
Физикальное обследование и опухолевые маркеры ¹	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ брюшной полости и таза ²	3 раза (через 3, 6 и 12 мес.)	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям
Рентгенография Грудной клетки ³	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям

¹ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки,

² с внутривенным контрастированием,

³ КТ Грудной клетки при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Таблица 31.8

Минимальное наблюдение после химиотерапии или ТЗЛАЭ при несеминочных опухолях яичка I стадии

Процедура	Годы		
	1–2-й	3–5-й	6–10-й
Физикальное обследование и опухолевые маркеры ¹	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ брюшной полости и таза ²	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
Рентгенография Грудной клетки ³	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям

¹ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки,

² с внутривенным контрастированием,

³ КТ Грудной клетки при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Минимальное наблюдение пациентов с семиномой I стадии при выжидательной тактике

Процедура	Годы				
	1-й	2-й	3-й	4-5-й	6-10-й
Физикальное обследование и опухолевые маркеры ¹	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
КТ брюшной полости и таза ²	Через 3, 6 и 12 мес.	1 раз в 6 мес.	Через 36 мес.	Через 60 мес.	По показаниям
Рентгенография Грудной клетки	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям

¹ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки,

² с внутривенным контрастированием.

Таблица 31.10

Минимальное наблюдение пациентов с семиномой I стадии после адьювантной химиотерапии и лучевой терапии

Процедура	Годы				
	1-й	2-й	3-й	4-5-й	6-10-й
Физикальное обследование и опухолевые маркеры ¹	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
КТ брюшной полости и таза ²	1 раз в год	1 раз в год	Через 36 мес.	Через 60 мес.	По показаниям
Рентгенография Грудной клетки	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям

¹ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки,

² с внутривенным контрастированием.

Таблица 31.11

Минимальное наблюдение при метастатических герминогенных опухолях яичка после полного ответа на химиотерапию ± забрюшинную ЛАЭ

Процедура	Годы		
	1-2-й	3-5-й	6-10-й
Физикальное обследование и опухолевые маркеры ^{1, 2}	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ брюшной полости и таза ^{3, 4}	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям
Рентгенография Грудной клетки или КТ Грудной клетки ^{3, 4, 5}	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям

¹ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки,

² у пациентов с головными болями или неврологическими симптомами показана МРТ головного мозга,

³ с внутривенным контрастированием,

⁴ у пациентов с семиномой с остаточными массами >3 см показана ФДГ-ПЭТ для исключения остаточной опухоли,

⁵ показана при наличии исходного поражения органов Грудной клетки, при подозрительных изменениях при рентгенографии, после операций на Грудной клетке.

ГЛАВА 32 ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК (C64)

32.1. Основные статистические показатели (таблица 32.1).

Таблица 32.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1 911	2 106
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	20,2	22,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	52,4	58,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	10,5	6,4
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,9	17,5
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	14,2	18,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	16,4	14,7
Умерло от злокачественных новообразований	560	579
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	5,9	6,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	29,2	27,5
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	12 500	15 944
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	52,6	55,6

32.2. Классификация TNM (8-е изд., 2016) (таблица 32.2, 32.3).

Таблица 32.2

Классификация TNM

T – первичная опухоль	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
T1a	Опухоль 4 см или менее
T1b	Опухоль более 4 см, но менее 7 см
T2	Опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
T2a	Опухоль более 7 см, но не более 10 см
T2b	Опухоль более 10 см, ограниченная почкой
T3	Опухоль распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Герота
T3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (мышцосодержащие) ветви или опухоль поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота
T3b	Опухоль макроскопически распространяется на полую вену ниже диафрагмы
T3c	Опухоль макроскопически распространяется на полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полых вен
T4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник)
N – регионарные лимфатические узлы*	
NX	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Метастаз в регионарном(ых) лимфатическом(их) узле(ах)

* Регионарными лимфатическими узлами почки являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортальные и паракаваальные лимфоузлы. Сторона поражения не влияет на категорию N.

M – отдаленные метастазы			
M0	Нет признаков отдаленных метастазов		
M1	Имеются отдаленные метастазы		
Группировка по стадиям			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Таблица 32.3

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Основные	Стадия	Возможность выполнения операции	
Дополнительные	Гистологический тип Степень дифференцировки (только для светлоклеточного рака) Гистологические признаки некроза, саркоматоидная гистология Наличие симптомов	Общее состояние Наследственные заболевания	Лимфодиссекция Адреналэктомия Метастазэктомия Иммунотерапия / таргетная терапия
Исследуемые	Плоидность ДНК Генетические альтерации Молекулярные маркеры		

32.3. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016) (таблица 32.4).

Таблица 32.4

Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016)

Гистологическая классификация рака почки	
Светлоклеточный почечно-клеточный рак (80–90 %)	8310/3
Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким злокачественным потенциалом	8316/1*
Папиллярный рак почки (10–15 %)	8260/3
– тип I – высокодифференцированные опухоли с хромофильной цитоплазмой и благоприятным прогнозом	
– тип II – преимущественно низкодифференцированные опухоли с эозинофильной цитоплазмой и высоким риском развития метастазов	
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (HLRCC)	8311/3*
Хромофобный рак почки (4–5 %)	8317/3
Рак эпителия собирательных канальцев (или протоков Беллини) (1 %)	8319/3
Медуллярный рак почки	8510/3*
MiT-транслокационный рак почки	8311/3*
Рак почки с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы	8311/3
Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома	8480/3*
Тубулокистозный рак почки	8316/3*
Приобретенный поликистоз почек, ассоциированный с почечно-клеточным раком	8316/3
Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак	8323/1
Неклассифицируемый почечно-клеточный рак	8312/3

Гистологическая степень злокачественности (ISUP 2013, ВОЗ 2016)

GX – степень злокачественности не может быть установлена

G1 – ядрышки отсутствуют или бледные базофильные при увеличении $\times 400$

G2 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении $\times 400$ и видимые, но не выраженные при увеличении $\times 100$

G3 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении $\times 100$

G4 – выраженный ядерный плеоморфизм, наличие многоядерных гигантских клеток, и/или рабдоидная и/или саркоматоидная дифференцировка

Примечания:

Определение степени злокачественности по Фурману не используется в связи с проблемами воспроизводимости, интерпретации и отсутствием валидации

Вышеуказанную систему определения степени злокачественности следует применять только для светлоклеточного и папиллярного рака

Хромофобный тип ПКР не Грейдируется

32.4. Диагностические мероприятия.

32.4.1. Обязательный объем обследования.

физикальное исследование

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (нативная, артериальная, нефрографическая, экскреторная фазы)

рентгенография Грудной клетки

КТ Грудной клетки при наличии подозрения на метастазы в легких

общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Ca, Na, Cl), щелочная фосфатаза), общий анализ мочи

коагулограмма, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), определение Группы крови и резус-фактора, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно)

уровень ЛДГ и скорректированного кальция (общий кальций и альбумин сыворотки) и оценка общего состояния по шкале Карновского или ECOG для определения прогностической Группы у пациентов с нерезектабельными метастазами

32.4.2. Дополнительные методы обследования.

остеосцинтиграфия

рентгенография/КТ/МРТ зон гиперфиксации радиофармпрепарата

КТ/МРТ головного мозга

сцинтиграфия почек с раздельным определением функции почек

при нарушении функции почек (снижение СКФ)

у пациентов с единственной почкой или двухсторонним поражением почек

биопсия опухоли почки (минимум 2 столбика, предпочтительно коаксиальная техника)

при активном наблюдении

перед аблативными методами лечения

перед назначением системного лечения при отсутствии гистологического заключения

32.5. Общие принципы лечения.

32.5.1. Лечение локализованного ПКР.

32.5.1.1. Резекция почки при ПКР.

Резекция почки является методом выбора локализованных опухолей почки независимо от размера при наличии технической возможности, в том числе в случае нормальной функции контралатеральной почки. При резекции может выполняться классическая резекция почки, энуклео-резекция и энуклеация опухоли при наличии псевдокапсулы.

Лапароскопическая резекция почки может выполняться при локализованных опухолях (T1a-T2N0) в центрах, имеющих опыт лапароскопической хирургии.

32.5.1.2. Радикальная нефрэктомия

Радикальная нефрэктомия является методом выбора в лечении локализованного ПКР при невозможности выполнения резекции почки. При выполнении радикальной нефрэктомии следует соблюдать следующие принципы:

Использование оперативного доступа, позволяющего выполнить перевязку почечных сосудов до проведения манипуляции на почке.

Удаление почки единым блоком с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями.

Адреналэктомия на стороне поражения выполняется только при наличии подозрения на метастатическое поражение надпочечника по данным КТ независимо от стадии.

Лимфодиссекция при отсутствии клинического поражения регионарных лимфоузлов не рекомендуется.

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия является методом выбора хирургического лечения локализованных опухолей почки (Т1-Т3а) при соблюдении принципов открытой радикальной нефрэктомии.

32.5.1.3. Радиочастотная абляция (РЧА).

РЧА показана пациентам с периферическими опухолями почки и противопоказаниями к хирургическому лечению. РЧА может проводиться лапароскопически или перкутанно.

32.5.1.4. Наблюдение.

Наблюдение как метод лечения может применяться при опухолях меньше 4 см у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией и высоким риском осложнений оперативного вмешательства. Активное наблюдение подразумевает начальное определение размеров опухоли (при помощи КТ, МРТ или УЗИ) и решение вопроса о начале лечения при клиническом прогрессировании опухоли в ходе наблюдения (быстрый рост опухоли (более 0,8 см в год), увеличение размеров опухоли более 4 см, появление метастазов).

32.5.2. Лечение местнораспространенного ПКР.

При распространении опухолевого тромба в просвет почечной или нижней полой вены (НПВ) выполняется удаление опухолевого тромба, при необходимости с резекцией участка НПВ.

В случае распространения опухоли на окружающие органы и ткани выполняются комбинированные операции с резекцией пораженных органов.

32.5.3. Лечение метастатического ПКР.

32.5.3.1. У первичных пациентов с ПКР с резектабельными отдаленными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показана радикальная нефрэктомия с удалением метастазов, так как полное удаление метастатических опухолей улучшает прогноз. Адьювантная терапия после полного удаления опухоли и метастазов не улучшает результаты лечения и не показана. Алгоритм лечения пациентов с синхронными отдаленными метастазами приведен на рисунке 1.



Рисунок 32.1 – Лечение пациентов с ПКР с синхронными отдаленными метастазами

32.5.3.2. Циторедуктивная нефрэктомия с последующей системной терапией у пациентов с множественными и/или нерезектабельными отдаленными метастазами показана при удовлетворительном общем состоянии, наличии большой первичной опухоли и небольшом объеме метастатических очагов.

32.5.4. Системная терапия распространенного ПКР.

32.5.4.1. Таргетная терапия.

При возможности по решению консилиума могут применяться следующие препараты таргетной терапии (показания к назначению таргетных препаратов отражены в таблице 32.5)

ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб)

ингибиторы-mTOR (темсиролимус, эверолимус)

моноклональные антитела (бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа)

Для оценки прогноза следует использовать шкалу MSKCC, учитывая нижеперечисленные факторы риска:

общее состояние по шкале Карновского > 80 баллов или ECOG>1

интервал от выявления опухоли до начала системной терапии менее 12 мес.

концентрация гемоглобина в крови ниже нормы

уровень ЛДГ > 1,5 раза выше нормы

скорректированный уровень кальция в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л [=уровень кальция (ммоль/л) + 0,02×(40-уровень альбумина плазмы (г/л))]

К Группе благоприятного прогноза относятся пациенты, без факторов риска, к Группе промежуточного прогноза – не более 2 факторов риска, к Группе неблагоприятного прогноза – ≥3 факторов риска.

Таблица 32.5

Терапия 1 линии	Выбор	Препарат
благоприятный / промежуточный прогноз	1	Сунитиниб
	1	Пазопаниб
	1	Бевацизумаб+интерферон-альфа
	2	Интерферон-альфа
	3	Общая гипертермия
неблагоприятный прогноз	1	Темсиролимус
	2	Сунитиниб
	3	Пазопаниб
Терапия 2 линии	Выбор	Препарат
после цитокинов или общей гипертермии	1	Акситиниб
	2	Пазопаниб
	3	Сорафениб
	4	Сунитиниб
после первой линии ингибиторов VEGF	1	Акситиниб
	2	Эверолимус
	3	Сорафениб

32.5.4.2. Иммуноterapia.

Иммуноterapia интерфероном-альфа 5 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии метастазов. Оценка эффекта каждые 3 месяца.

32.5.4.3. Общая гипертермия.

Общая гипертермия с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² на фоне введения интерферона-альфа или без. При частичной регрессии метастазов в случае появления технических возможностей производится их хирургическое удаление.

32.5.5. Лечение пациентов с местным рецидивом или метакронными отдаленными метастазами (рисунок 32.2).

32.5.5.1. При местном рецидиве после органосохраняющего лечения при наличии возможности показано удаление рецидива.

32.5.5.2. При местном рецидиве после органосохраняющего лечения показано оперативное лечение (нефрэктомия, резекция почки, абляция) в зависимости от клинической ситуации.

32.5.5.3. У пациентов с резектабельными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано удаление метастазов, особенно при наличии эффекта от предоперационной системной терапии.

32.5.5.4. У пациентов с множественными и/или нерезектабельными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано проведение системной терапии.

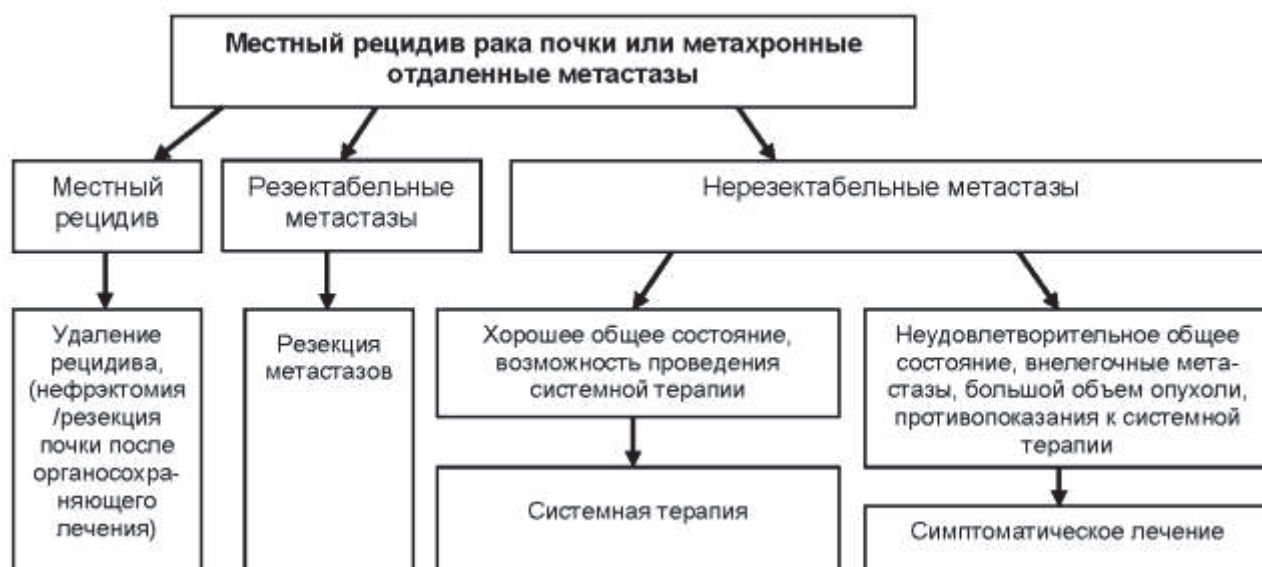


Рисунок 32.2 – Алгоритм лечения пациентов с местным рецидивом или метастазами

32.5.6. Дополнительные способы лечения метастатического ПКР.

32.5.6.1. В случаях невозможности выполнить нефрэктомию у первичных пациентов с отдаленными метастазами при макрогематурии может выполняться эмболизация почечной артерии с гемостатической целью.

32.5.6.2. Паллиативная лучевая терапия показана при метастазах в костях скелета с выраженным болевым синдромом либо угрозой патологического перелома. Наличие нерезектабельных костных метастазов является показанием к терапии бисфосфонатами.

32.5.6.3. При наличии нерезектабельных метастазов в головном мозгу показана паллиативная лучевая терапия на головной мозг.

32.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.

32.6.1. Режим наблюдения после радикального лечения в зависимости от стадии представлен в таблице 32.6.

32.6.2. Объем обследования

общий анализ крови

биохимический анализ крови

общий анализ мочи

УЗИ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства

КТ органов Грудной клетки и брюшной полости

Таблица 32.6

Стадия	6 мес	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	> 5 лет
I–II	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	прекращение
III–IV	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ каждые 2 года

КТ = органов Грудной клетки и брюшной полости

УЗИ = УЗИ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства

ГЛАВА 33 ОПУХОЛИ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА (С65, С66)

Первичные эпителиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника составляют 5–10 % всех опухолей почек и 5–6 % от опухолей уротелия. Рак мочеточника встречается реже, чем рак лоханки и составляет около 25 % всех папиллярных опухолей верхних мочевых путей. В проксимальном отделе мочеточника локализуется 15 % новообразований, такая же частота поражения средней трети и 70 % опухолей обнаруживается в дистальном участке. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет, причем мужчины болеют в 3 раза чаще.

Основные статистические показатели С65, С66

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	62	79
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,7	0,8
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,6	21,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	17,7	22,8
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	24,2	17,7
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	35,5	38,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	25,4	24,6
Умерло от злокачественных новообразований	34	42
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,4	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	57,1	50,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	234	331
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	40,2	42,6

33.1. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016 г.).

33.1.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Ta – папиллярная неинвазивная карцинома;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой;

T3 – (почечная лоханка) опухоль распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки;

T3 – (мочеточник) опухоль распространяется на около-мочеточниковую жировую клетчатку;

T4 – опухоль распространяется на прилежащие органы или, поражая почку, в жировую капсулу почки.

33.1.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортные и паракавальные узлы и, для мочеточника, внутритазовые узлы. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз до 2 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле.

N2 – метастаз от 2 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или множественные метастазы в регионарных лимфоузлах.

33.1.3. М – отдаленные метастазы.

М0 – нет признаков отдаленных метастазов.

М1 – отдаленные метастазы.

33.1.4. Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N.

33.1.5. Резюме (таблица 33.1).

Таблица 33.1

Почечная лоханка, мочеточник	
Ta	папиллярная неинвазивная карцинома
Tis	преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	субэпителиальная соединительная ткань
T2	мышечный слой
T3 (почечная лоханка)	окололоханочная жировая клетчатка или паренхима почки
T3 (мочеточник)	околочеточниковая жировая клетчатка
T4	прилежащие органы или жировая капсула почки при ее поражении
N1	один лимфатический узел ≤ 2 см
N2	один лимфатический узел 2 см и более или множественные лимфатические узлы

33.1.6. Группировка по стадиям (таблица 33.2).

Таблица 33.2

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1-2	M0
	Любая T	Любая N	M1

33.2. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016 г.) соответствует таковой для рака мочевого пузыря (см. главу 34). Краткая классификация приведена ниже:

33.2.1. Уротелиальные опухоли (инфильтрирующие, неинвазивные).

33.2.2. Плоскоклеточный рак.

33.2.3. Аденокарцинома.

33.2.4. Другие.

33.3. Диагностические мероприятия.

33.3.1. Обязательный объем обследования:

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин);

УЗИ органов брюшной полости, малого таза;

КТ-урография (компьютерная томография с контрастным усилением органов брюшной полости и малого таза); при невозможности

экскреторная урография;

уретроцистоскопия с или без биопсии;

рентгенография органов Грудной клетки;

перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются глюкоза, электролиты (K, Na, Cl), Группа крови, резус-фактор, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), ЭКГ, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

33.3.2. Дополнительные методы обследования:

цитологическое исследование мочи (наиболее информативно из верхних мочевых путей);

ретроградная уретеропиелография,
уретеропиелоскопия с или без биопсии,
остеосцинтиграфия.

33.4. Общие принципы лечения.

33.4.1. Радикальное хирургическое лечение.

Выполнение нефруретерэктомии с резекцией устья мочевого пузыря является стандартом хирургического лечения. Единым блоком удаляется почка с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями, мочеточник и стенка мочевого пузыря вокруг устья на стороне поражения. Пересечение мочеточника нежелательно из-за возможности рассеивания опухолевых клеток. Операция может выполняться с использованием одного или двух доступов. При локализованных опухолях (T1-2N0M0) операция может выполняться открыто или лапароскопически. Адреналэктомия на стороне поражения выполняется в случае подозрения на метастазирование и прямую инвазию в надпочечник по данным УЗИ или КТ.

Лимфодиссекция при правосторонних опухолях включает удаление паракаваальных, ипсилатеральных общих, наружных подвздошных и запирающих лимфоузлов. При левосторонних опухолях лимфодиссекция включает удаление парааортальных, ипсилатеральных общих, наружных подвздошных и запирающих лимфоузлов. При выполнении лимфодиссекции следует учитывать локализацию опухоли.

Резекция стенки мочевого пузыря может выполняться как экстравезикально, без необходимости передней цистотомии, так и трансвезикально. Передняя цистотомия позволяет визуально ревизировать треугольник Льево, контралатеральное устье и другие отделы мочевого пузыря.

При наличии синхронных опухолей в мочевом пузыре выполняется резекция мочевого пузыря, ТУР либо цистэктомия в зависимости от распространенности опухоли. В случае поражения мочевого пузыря тазовые лимфоузлы удаляются с обеих сторон. В случаях выявления рака лоханки после гистологического исследования удаленной почки по поводу предполагаемого рака почки, уретерэктомия и резекция мочевого пузыря с тазовой лимфодиссекцией должны быть выполнены вторым этапом.

33.4.2. Органосохраняющее хирургическое лечение.

При изолированной опухоли нижней трети мочеточника Ta–T1 G1 выполняется резекция мочеточника с уретеронеоцистоанастомозом. У пациентов с единственной почкой, двухсторонним поражением, снижением функции почек или с одиночной неинвазивной папиллярной опухолью low grade <1 см может проводиться органосохраняющее лечение, включающее удаление опухоли уретероскопически с помощью резектоскопа или лазера.

33.4.3. Внутриполостная химио/иммунотерапия.

После органосохраняющего лечения возможно проведение инстилляций вакциной БЦЖ почечной лоханки и мочеточника через нефростому или мочеточниковый катетер, однако такое лечение надо проводить с осторожностью, избегая введения БЦЖ в чашечно-лоханочную систему под повышенным давлением.

При наличии опухолей в мочевом пузыре в случае их удаления для профилактики рецидивов и в случае рака *in situ* применяются внутрипузырные инстилляции химио- и иммунопрепаратов. Схемы аналогичны таковым при раке мочевого пузыря.

33.4.4. Системная химиотерапия.

Полихимиотерапия применяется у пациентов местно-распространенным и метастатическим раком лоханки и мочеточника. Применяются схемы полихимиотерапии на основе цисплатина, аналогичные таковым при раке мочевого пузыря. При отсутствии противопоказаний у пациентов с местно-распространенным раком лоханки и мочеточника показана неoadьювантная полихимиотерапия на основе цисплатина перед радикальной нефруретерэктомией.

33.4.4.1. M–VAC:

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

Винбластин 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;
Доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;
Цисплатин 70 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

Химиопрепараты вводятся в 15 и 22 дни только при уровне лейкоцитов > 2,5×10⁹ и тромбоцитов > 100×10¹². Повторные курсы каждые 28–32 дня.

33.4.4.2. GC:

Цисплатин 75 мг/м² в 1 день
Гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни
Повторные курсы каждые 28 дней.

33.4.4.3 CMV:

Цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред – и постгидратацией.

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Винбластин 4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 3 недели.

33.4.5. Послеоперационная лучевая терапия проводится РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50Гр при наличии субклинических и микроскопических признаков болезни.

При большем распространении (множественное поражение лимфоузлов или наличие позитивного края) может применяться буст в СОД 5–10Гр.

В зону облучения включается: ложе почки, ложе мочеточника до стенки мочевого пузыря, ипсилатеральный треугольник мочевого пузыря. В зону облучения также должны включаться ипсилатеральные паракавазные и парааортальные лимфоузлы.

В случае нерезектабельного опухолевого процесса либо большой остаточной опухоли возможно проведение курса лучевой терапии в СОД 45–60 Гр на зону поражения с учетом толерантных доз нормальных тканей и критических органов.

33.5. Наблюдение, сроки и объем обследования.

После проведенного лечения по поводу рака почечной лоханки и мочеточника пациенты должны в течение всей жизни находиться под диспансерным наблюдением.

33.5.1. Поверхностные опухоли (T_a – T₁).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, трансаминазы – через 3 месяца, затем ежегодно.

Рентгенография органов Грудной клетки, компьютерная томография и остеосцинтиграфия по показаниям.

33.5.2. Инвазивные опухоли (T_{≥2}).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, трансаминазы – через 3 месяца, затем ежегодно.

Рентгенография органов Грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза (либо компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза) каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно.

Остеосцинтиграфия при наличии показаний.

33.5.3. Органосохраняющее лечение.

Экскреторная урография через 3, 6 месяцев и затем ежегодно.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, трансаминазы – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия, уретероскопия, цитология мочи (в том числе цитология мочи из верхних мочевых путей) через 3, 12 месяцев и затем ежегодно).

При наличии рака *in situ* цистоскопия, уретероскопия, цитология мочи (в том числе цитология мочи из верхних мочевых путей) каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно).

Рентгенография органов Грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза (либо компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза) и остеосцинтиграфия при наличии клинических проявлений или после удаления инвазивной (T \geq 2) опухоли.

ГЛАВА 34 РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (C67)

34.1. Основные статистические показатели (таблица 34.1).

Таблица 34.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1146	1242
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	12,1	13,1
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	57,0	59,6
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	28,9	23,5
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	8,9	8,8
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,2	8,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	16,5	12,6
Умерло от злокачественных новообразований	306	322
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,2	3,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	26,4	26,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	7370	7902
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	51,8	52,0

34.2. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016.).

34.2.1. Правила для классификации. Классификация применима для карцином. Папиллома исключается. Должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания

Ниже указаны процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация и эндоскопия;

категория N – физикальное исследование и визуализация;

категория M – физикальное исследование, визуализация.

34.2.2. Регионарные лимфоузлы. Регионарными лимфатическими узлами являются узлы малого таза, которые в основном располагаются ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

34.2.3. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль.

Для определения множественных опухолей к категории T добавляется индекс m. Для определения сочетания рака *in situ* с любой категорией T добавляется аббревиатура is.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – признаки первичной опухоли отсутствуют.

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома.

Tis – карцинома *in situ* («плоская опухоль»).

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.

T2 – опухоль распространяется на мышцы.

T2a – опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина).

T2b – опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина).

T3 – опухоль распространяется на околопузырные ткани:

T3a – микроскопически;

T3b – макроскопически (экстравезикальная масса).

T4 – опухоль распространяется на следующие структуры: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку.

T4a – опухоль распространяется на строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку или влагалище.

T4b – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

N – регионарные лимфоузлы.

NX – состояние лимфатических узлов не может быть оценено.

N0 – метастазы в регионарных узлах не определяются.

N1 – метастаз в одном лимфоузле малого таза (гипогастральном, обтураторном, наружном подвздошном или пресакральном)

N2 – метастазы во множественных лимфоузлах малого таза (гипогастральных, обтураторных, наружных подвздошных или пресакральных)

N3 – метастаз(ы) в общем подвздошном лимфоузле(ах)

M – отдаленные метастазы.

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 – есть отдаленные метастазы.

M1a – нерегинарные лимфоузлы

M1b – другие отдаленные метастазы

34.2.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pM1 означает наличие микроскопически подтвержденных отдаленных метастазов. Категорий pM0 и pMX не существует.

34.2.5. Резюме (таблица 34.2).

Таблица 34.2

Мочевой пузырь	
Ta	Неинвазивная папиллярная
Tis	Карцинома <i>in situ</i> : «плоская опухоль»
T1	Субэпителиальная соединительная ткань
T2	Мышечный слой
T2a	Внутренняя половина
T2b	Наружная половина
T3	Околопузырные ткани
T3a	Микроскопически
T3b	Макроскопически
T4a	Простата, уретра, влагалище
T4b	Стенки таза, брюшная стенка
N1	Единичный
N2	Множественные
N3	Общие подвздошные
M1a	Нерегионарные лимфоузлы
M1b	Другие отдаленные метастазы

34.2.6. Группировка по стадиям (таблица 34.3).

Таблица 34.3

Группировка по стадиям

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a, T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Стадия IVA	T4b	N0	M0
	любая T	любая N	M1a
Стадия IVB	любая T	любая N	M1b

34.2.7. Прогностические факторы прогрессирования в инвазивное заболевание рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (Ta, T1, Tis) (таблица 34.4).

Таблица 34.4

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	Гистологическая степень злокачественности, категория T, карцинома <i>in situ</i> , количество опухолей, предыдущие рецидивы	Возраст, общее состояние, другие сопутствующие заболевания	Объем трансуретральной резекции (внутрипузырная химиотерапия снижает рецидивы, но данные о влиянии на прогрессирование ограничены)
Дополнительные	Размер опухоли, рецидив при контроле через 3 мес.	Пол, продолжающееся курение табака	
Новые и перспективные	p53, NMP22, мутационный статус FGFR3, COX-2 (особенно для верхних мочевых путей), клаудины, статус метилирования ДНК, лимфоваскулярная инвазия, распространенность инвазии (T1 <i>microinvasive</i> или T1 <i>extensive invasive</i>)		

34.2.8. Прогностические факторы риска метастазов и выживаемости при инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря и/или с регионарными метастазами (T2-4N0-1) (таблица 34.5).

Таблица 34.5

Прогностические факторы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	Категория T, категория N	Возраст, общее состояние, уровень ЩФ, другие сопутствующие заболевания	Статус хирургических краев резекции

Дополнительные	Степень дифференцировки, гистологический тип, лимфоваскулярная инвазия, сопутствующая CIS, размер опухоли, гидронефроз	Гемоглобин, ответ на первичную химиотерапию	Объем лимфодиссекции, пропорция (плотность) пораженных лимфатических узлов
Новые и перспективные	p53, p63 p21 (для сохранения мочевого пузыря) белок Rb, Ki67, рецептор EGF, экспрессия E-кадгерина, микрососудистая плотность, механизмы резистентности к лечению (мутации ERCC1, BRCA1 или MMR)	Некоторые генеративные однонуклеотидные полиморфизмы	

При подтвержденных метастазах висцеральные метастазы связаны с плохим прогнозом.

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition (2015). Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang.

34.3. Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, 2016).

Уротелиальные опухоли

Инфильтрирующая уротелиальная карцинома [8120/3]

инфильтрирующая уротелиальная карцинома с разнонаправленной (дивергентной) дифференцировкой; гнездный тип, включая крупно-гнездный; микрокистозный; микропапиллярный [8131/3]; лимфоэпителиома-подобный [8082/3]; плазмцитомоидный/перстневидно-клеточный/диффузный; саркоматоидный [8122/3]; гигантоклеточный [8031/3]; плохо дифференцированный [8020/3]; светлоклеточный; богатый липидами.

Неинвазивные уротелиальные опухоли

уротелиальная карцинома *in situ* [8120/2]; неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, low grade [8130/2]; неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, high grade [8130/2]; папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом [8130/1]; уротелиальная папиллома [8120/0]; инвертированная уротелиальная папиллома [8121/0]; уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом; уротелиальная дисплазия.

Плоскоклеточные опухоли

чистая плоскоклеточная карцинома [8070/3]; веррукозная карцинома [8051/3]; плоскоклеточная папиллома [8052/0].

Железистые опухоли

аденокарцинома, обычная [8140/3]; (кишечная [8144/3], муцинозная [8480/3], смешанная [8140/3]); ворсинчатая аденома [8261/0].

Урахальная карцинома [8010/3]

Нейроэндокринные опухоли

Другие опухоли

34.4. Диагностические мероприятия (рисунок 34.1).

34.4.1. Обязательный начальный объем обследования:

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины);

амбулаторная цистоскопия или УЗИ мочевого пузыря. Если опухоль визуализируется при неинвазивных исследованиях (УЗИ, КТ) цистоскопию целесообразно выполнять под анестезией на заключительном этапе и совмещать с удалением опухоли (ТУР) при резектабельности последней;

экскреторная урография с нисходящей цистографией или УЗИ почек;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

уретроцистоскопия под анестезией с биопсией опухоли и подозрительных участков слизистой и/или трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, бимануальная пальпация. При мышечно-инвазивных опухолях резецируется основная масса или часть опухоли с участком мышечной ткани. В случае планирования радикальной цистэктомии выполняется биопсия простатического отдела уретры. Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны и мышечного слоя) с учетом данных бимануального исследования и рентгенологических данных;

флуоресцентная цистоскопия при наличии соответствующего оборудования;

перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, билирубин, глюкоза, электролиты (К, Na, Cl), анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), Группа крови, резус-фактор, ЭКГ.

34.4.2. По показаниям выполняются:

цитологическое исследование мочи (при подозрении на карциному *in situ*);

рентгенография органов Грудной клетки (при подозрении на мышечно-инвазивную опухоль);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств (при подозрении на мышечно-инвазивную опухоль);

КТ либо МРТ брюшной полости и таза с экскреторной КТ-урографией (при установленном диагнозе мышечно-инвазивной опухоли или сопутствующей опухоли верхних мочевых путей);

уретеропиелоскопия с биопсией (при подозрении на сопутствующую опухоль верхних мочевых путей);

фиброгастродуоденоскопия перед выполнением радикальной цистэктомии;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

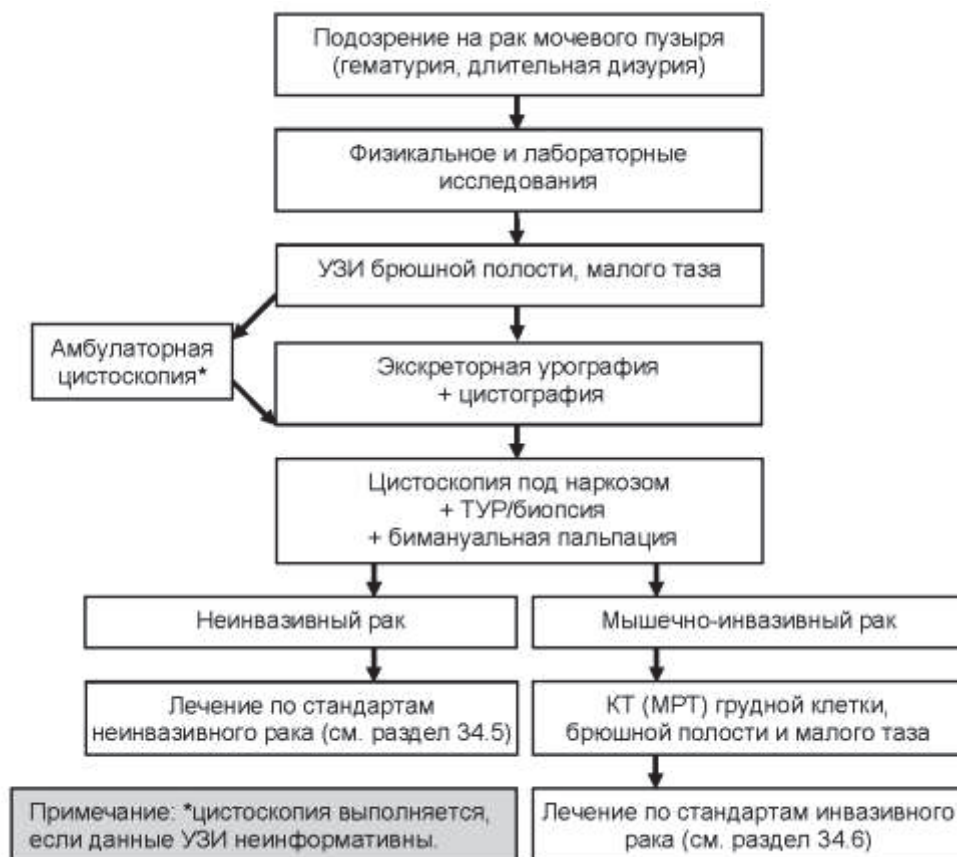


Рисунок 34.1 – Алгоритм диагностики опухолей мочевого пузыря

34.5. Лечение рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (стадии Tis, Ta и T1).

34.5.1. Общие принципы лечения.

Используется органосохраняющая тактика (преимущественно применяется ТУР мочевого пузыря с или без внутрипузырной терапией).

Адьювантные методы воздействия, из которых наиболее эффективным является внутрипузырное использование вакцины БЦЖ, должны применяться при наличии неблагоприятных факторов: высокой степени злокачественности (high-grade), рецидивных, множественных опухолях, размере опухоли >5 см, нерадикальной операции (в краях отсечения очага опухолевого роста), наличии карциномы *in situ*. Разработан ряд прогностических классификаций рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. В клинической практике могут использоваться классификация EORTC [Eur. Urol. – 2006, Vol. 49. – P. 466–477] или РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова [Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 119–130]. Тактика лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии в зависимости от прогностической Группы отражена в таблице 34.6.

Таблица 34.6

Общие принципы лечения

Благоприятный прогноз первичная одиночная высокодифференцированная (low grade) опухоль <5 см в наибольшем изменении	ТУР + однократная инстилляцией химиопрепарата ¹
Промежуточный прогноз Все остальные опухоли	ТУР ² ± ФДД ³ ± однократная инстилляцией химиопрепарата ^{1,4} + внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ
Неблагоприятный прогноз Часто рецидивирующие (1/год и чаще) или множественные (11 и более) или ≥5 см или high grade; рецидивы реже 1/год и множественные (2–10 опухолей); рак <i>in situ</i>	ТУР ² ± ФДД ³ ± реТУР ⁵ + БЦЖ ⁶ Цистэктомия ⁷

1) В течение 2–6 часов после ТУР при отсутствии подозрения на перфорацию мочевого пузыря или выраженного кровотечения

2) Качество (радикальность) выполнения ТУР играет большую роль в обеспечении благоприятных отдаленных результатов.

3) При наличии необходимого оборудования и фотосенсибилизатора.

4) У пациентов с одиночными небольшими (<3 см) рецидивами реже 1/год, первичными мультифокальными (2–7 опухолей) или крупными (≥3 см) опухолями.

5) реТУР выполняется при опухолях high grade, а также после нерадикальных первичных операций.

6) Рекомендуется проводить с поддерживающими инстилляциями.

7) При диффузном нерезектабельном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии, у пациентов с крайне высоким риском прогрессирования (T1 high grade + CIS, мультифокальные или крупные опухоли T1 high grade), особенно при неэффективности БЦЖ.

34.5.2. Хирургическое лечение рака мочевого пузыря без мышечной инвазии.

Проведение органосохраняющих операций возможно с использованием ТУР или открытой резекции мочевого пузыря.

34.5.2.1. Трансуретральная резекция – основной метод хирургического лечения неинвазивных опухолей мочевого пузыря. При этом ТУР одновременно является и диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму, стадию заболевания, а также прогностические факторы (количество опухолей, их размеры, наличие сопутствующих плоских изменений уротелия).

Проведение ТУР предусматривает удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Для облегчения патоморфологического стадирования рекомендуется фракционное удаление опухолей мочевого пузыря: сначала удаляется экзофитная часть опухоли, затем основание с участками подлежащего мышечного слоя мочевого пузыря, при возможности отдельно срезаются периферические края резекции, и выполняется биопсия дна резекционной раны. Все фракции удаленного материала сдаются отдельно для морфологического исследования.

При наличии участков измененной слизистой, подозрительных на наличие предопухоловой патологии, выполняется их биопсия.

34.5.2.2. Открытая резекция мочевого пузыря может выполняться при больших четко ограниченных неинвазивных опухолях и невозможности выполнить ТУР.

34.5.3. Морфологическое заключение по препарату после ТУР.

Заключение морфолога должно включать информацию о гистологической степени злокачественности опухоли, глубине инвазии (инвазия базальной мембраны уротелия, ограниченная или распространенная степень этой инвазии, инвазия мышечной ткани детрузора), присутствию карциномы *in situ* и наличии мышечной ткани детрузора в удаленном препарате. Также необходимо указать присутствие лимфососудистой инвазии или атипичной морфологии опухоли.

34.5.4. Флуоресцентная цистоскопия.

Флуоресцентная цистоскопия в синем свете с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты («Аламин») приводит к увеличению частоты выявления предопухоловых изменений и рака мочевого пузыря, не видимых в обычном белом свете, и увеличению пятилетней безрецидивной выживаемости при выполнении ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии. Таким образом, пациентам с раком мочевого пузыря без мышечной инвазии, особенно в подгруппе с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, показана флуоресцентная цистоскопия при наличии соответствующего оборудования и фотосенсибилизатора.

34.5.5. Однократная ранняя инстилляционная химиопрепарата после ТУР.

Однократная ранняя (в течение 2–6 часов после ТУР) инстилляционная химиопрепарата препятствует имплантации опухолевых клеток после операции и снижает частоту рецидивов у пациентов с благоприятным и, частично, промежуточным риском рецидива. Однократная инстилляционная химиопрепарата показана пациентам с частотой рецидивирования реже 1 раза в год или с одиночными папиллярными (предположительно Ta low grade) опухолями <3 см с частотой рецидивирования чаще 1 раза в год.

Для однократной инстилляционной используется раствор 50 мг доксорубина в 50 мл дистиллированной воды, который вводится внутривезикулярно на 1 ч в течение первых 2–6 часов после ТУР. Противопоказаниями к внутривезикулярной инстилляционной является подозрение на перфорацию мочевого пузыря во время ТУР или выраженное кровотечение, требующее перфузии мочевого пузыря.

34.5.6. Ранняя повторная ТУР (reТУР).

В связи с высокой частотой обнаружения остаточной опухоли после выполнения «радикальной» ТУР и вероятностью ошибочного стадирования в результате нераспознавания мышечной инвазии предложено выполнять reТУР через 1–8 недель после первичной для выявления остаточной опухоли, коррекции ошибок в определении стадии и отбора пациентов для ранней цистэктомии. Показаниями к reТУР у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии, служат нерадикальные первичные операции, низкая степень дифференцировки (*high grade*) или опухоли с неблагоприятным прогнозом. При наличии высокого риска остаточной опухоли у пациентов с опухолями *low grade* показано выполнение цистоскопии. ReТУР в таких случаях целесообразно выполнять при наличии визуализируемой опухоли в мочевом пузыре. При отсутствии цистоскопических данных за опухоль reТУР можно избежать.

34.5.7. Внутривезикулярная химиотерапия.

Внутривезикулярная химио- и иммунотерапия может применяться в сочетании с хирургическим лечением для профилактики рецидивов после операции. В настоящее время для внутривезикулярного введения используются доксорубин, эпирубинин.

Схемы внутривезикулярной химиотерапии:

Доксорубин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутривезикулярно на 1–2 ч еженедельно в течение 6–8 недель.

Эпирубинин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутривезикулярно на 1–2 ч еженедельно в течение 6–8 недель.

Далее препараты могут вводиться вводятся в тех же дозах 1 раз в месяц в течение 6–12 мес.

34.5.8. Внутрипузырная иммунотерапия.

34.5.8.1. Показания к внутрипузырному введению БЦЖ:

В отличие от химиотерапии, иммунотерапия БЦЖ кроме снижения частоты рецидивов может приводить к снижению частоты прогрессирования опухоли. Иммунотерапия БЦЖ показана пациентам с промежуточным или высоким риском рецидива и прогрессирования рака (см таблицу 34.6), а также в случае неэффективности внутрипузырной химиотерапии. Длительная поддерживающая терапия в течение 1–3 лет улучшает результаты лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом и показана при низкой степени дифференцировки опухоли и карциноме *in situ*.

34.5.8.2. Методика внутрипузырной терапии БЦЖ

Внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводят по следующей методике: БЦЖ для внутрипузырного введения (100–120 мг вакцины «Имурон») разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и после atraumaticной катетеризации мягким катетером вводят в мочевого пузырь на 1–2 часа. Системное использование антибиотиков или чрезмерное использование смазок для смазки катетера при проведении инстилляций не рекомендуется. Лечение БЦЖ начинается не ранее, чем через 2–3 недели после ТУР. Индукционный курс состоит из 6 еженедельных инстилляций. После окончания индукционного курса назначаются поддерживающие инстилляций БЦЖ. При необходимости курс лечения можно повторить.

34.5.8.3. Противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ: ранний период (2–3 недели) после операций на мочевом пузыре (ТУР, резекция мочевого пузыря); иммунодефицитное состояние (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование; противоопухолевая или иммуносупрессивная терапия); активный туберкулез (необходимо исключить при резко положительной кожной реакции на пробу Манту); клинически выраженная инфекция мочевых путей, макроскопическая гематурия или фебрильная инфекция (лечение должно быть отложено до купирования данной патологии); травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляций БЦЖ в данный день; аллергия или тяжелые побочные реакции на предыдущее использование БЦЖ.

34.5.8.4. Осложнения внутрипузырной терапии БЦЖ

При проведении внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ могут отмечаться как местные, так и общие реакции:

Легкие (встречаются в 90 % случаев): лихорадка <38,5 и <48 ч, слабый или умеренный цистит <48 ч.

Умеренные (встречаются в 3 % случаев): более длительная или высокая лихорадка, выраженный или более длительный цистит.

Тяжелые (встречаются в 1–2 % случаев): аллергические реакции, инфекции мочеполовых органов (простатит, эпидидимит, орхит, пиелонефрит).

Очень тяжелые (встречаются в до 0,5 % случаев): гепатит, сепсис.

34.5.8.5. Принципы лечения осложнений внутрипузырной терапии БЦЖ

Легкие: специфического лечения не требуется. Для облегчения симптомов могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты. Курс иммунотерапии продолжается.

Умеренные и тяжелые: терапия БЦЖ прерывается до купирования симптомов. Выполняется посев мочи, назначается эмпирическая терапия (ципрофлоксацин 500 мг × 2 р/сутки). При неэффективности эмпирической терапии назначается изониазид 300 мг/сутки до купирования симптомов, но не менее 15 дней. Вопрос о продолжении БЦЖ решается в индивидуальном порядке с учетом прогноза по основанному заболеванию.

Очень тяжелые: требуется интенсивная терапия в условиях стационара: изониазид 300 мг/сутки, рифампицин 600 мг/сутки, преднизолон 40 мг/сутки до купирования сепсиса

с последующим снижением дозы. Лечение изониазидом и рифампицином продолжают в тех же дозах в течение 3–6 мес. Дальнейшее проведение терапии БЦЖ противопоказано.

34.5.8.6. Схемы внутрипузырной иммунотерапии с использованием БЦЖ:

Индукционный курс:

БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины «Имурон» в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия), внутрипузырно на 1–2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР;

смесь БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины «Имурон») и 6 млн ЕД интерферона-альфа2b в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутрипузырно на 2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР.

Поддерживающая терапия (после завершения индукционного курса):

БЦЖ внутрипузырно на 1–2 часа, 1 раз в 4 недели до 1 года от начала иммунотерапии;

по три еженедельных инстилляций БЦЖ внутрипузырно на 2 часа через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес. от начала иммунотерапии (схема SWOG, рисунок 34.2).

6 инстилляций						6 недель перерыв						3 инстилл.			5 недель перерыв					3 инстилл.							
x	x	x	x	x	x							x	x	x							x	x	x				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24				
нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед	нед				
1 месяц						2 месяц						3 месяц			4 месяц					5 месяц					6 месяц		

3 еженедельные инстилляции																							
x	x	x				x	x	x				x	x	x				x	x	x			
45	46	47				70	71	72				93	94	95				117	118	119	141	142	143
нед	нед	нед				нед	нед	нед				нед	нед	нед				нед	нед	нед	нед	нед	нед
12 месяц			18 месяц						24 месяц			30 месяц			36 месяц								

Рисунок 34.2 – Схема БЦЖ-терапии

34.5.8.7. Правила хранения и транспортировки вакцины БЦЖ.

Препарат необходимо хранить при температуре +2–8 Градусов. Транспортировка возможна всеми видами транспорта при температуре +2–8 Градусов в термоконтейнере.

34.6. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

34.6.1. Общие принципы лечения

При первичном обращении мышечно-инвазивная опухоль выявляется у 50 % пациентов с раком мочевого пузыря, причем у 20–70 % (в зависимости от стадии и степени злокачественности) из них уже имеются регионарные, а у 10–15 % – отдаленные метастазы.

Стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является неoadъювантная химиотерапия с последующей радикальной цистэктомией. У отдельных пациентов может использоваться органосохраняющая тактика, включающая комбинацию из ТУР/резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и/или лучевой терапии (мультимодальное лечение). Изолированное применение вышеуказанных методов не рекомендуется, однако может использоваться у пожилых ослабленных пациентов с противопоказаниями к комбинированной терапии.

34.6.2. Радикальная цистэктомия.

Стандартной операцией при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Операция включает удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой у мужчин – предстательной железой и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1–2 см проксимальной уретры; у женщин – матки с придатками, передней стенки влагалища и уретры.

Во всех случаях выполняется тазовая лимфодиссекция. Лимфодиссекция при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря включает удаление наружных подвздошных, внутренних подвздошных, запирательных, пресакральных, а также общих подвздошных лимфоузлов. Расширение объема лимфодиссекции краниально до бифуркации аорты может способствовать радикальности операции и увеличивать выживаемость пациентов. При лимфодиссекции рекомендуется удаление как минимум 15 лимфатических узлов.

34.6.3. Отведение мочи.

Методы отведения мочи после цистэктомии можно условно свести в три Группы: 1) отведение мочи на кожу без создания механизмов, удерживающих мочу (неконтинентные) – уретерокутанеостомия, операция Брикера; 2) отведение мочи на кожу с созданием механизмов, удерживающих мочу (континентный, «сухая стома») – операция Кока, резервуар Индиана (Indiana-pouch), резервуар РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; ортотопическая реконструкция мочевого пузыря – илеоцистопластика по Hautmann, илеоцистопластика по Studer.

34.6.3.1. Накожные неконтинентные методы отведения мочи.

Наиболее простой метод отведения мочи после удаления мочевого пузыря – на кожу (уретерокутанеостомия, нефростомия и т. п.). Эти методы используются у ослабленных пациентов с высоким риском операционного вмешательства, при расширении верхних мочевых путей как первый этап при удалении мочевого пузыря для временного отведения мочи перед последующим созданием искусственного мочевого пузыря, а также у неоперабельных пациентов как паллиативная операция. Наиболее удобным в этом отношении является метод отведения мочи в изолированный сегмент тонкой кишки, один конец которой в виде стомы выведен на кожу (операция Брикера). При этом мочеточники анастомозируются с сегментом кишки, а сама кишка является своего рода проводником для мочи (Pneum Conduit). Моча при этом методе отведения выделяется на кожу постоянно. Для сбора мочи при ее отведении по методу Брикера необходимо использование специальных клеящихся мочеприемников.

34.6.3.2. Ортотопическая реконструкция мочевого пузыря.

Оптимальным вариантом отведения мочи является создание искусственного «мочевого пузыря» из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания. Показаниями к операции являются: возможность выполнения радикальной цистэктомии; удовлетворительная функция почек (креатинин <150 мкмоль/л); отсутствие метастазов (N0M0); отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры. Из методик операции наибольшее распространение получили методики Studer и Hautmann.

34.6.3.3. Гетеротопический катетеризируемый резервуар («сухая стома»).

Выполнение ортотопической реконструкции мочевого пузыря невозможно у пациентов с поражением мочеиспускательного канала. Для данной категории пациентов предложена операция формирования гетеротопического континентного резервуара. Наиболее известной операцией подобного плана является методика формирования резервуара Кокка, предложенная в 1972 году. Может применяться также методика операции, разработанная в 2002 году в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова [Онкоурология. – № 1, 2005. – С. 35–41].

34.6.4. Морфологическое заключение по препарату после радикальной цистэктомии.

Заключение морфолога должно включать детальную информацию о гистологическом подтипе опухоли, ее глубине инвазии и категории pT, состоянии хирургических краев резекции (включая радиальные, парапростатические, края мочеточника, уретры, влагалища), наличии лимфатической или сосудистой инвазии, присутствии карциномы *in situ*. Также необходимо указать количество удаленных лимфатических узлов и количество позитивных узлов.

34.6.5. Неоадьювантная и адьювантная полихимиотерапия.

Неоадьювантная полихимиотерапия на основе цисплатина увеличивает общую 5-летнюю выживаемость на 5–8 %, поэтому она показана всем пациентам с мышечно-инвазивным переходно-клеточным (либо его вариантами) раком мочевого пузыря с

удовлетворительной почечной функцией, отсутствием противопоказаний к цисплатину и отсутствием срочных показаний к цистэктомии. Проводится 3–4 курса химиотерапии по схеме M-VAC или GC. Неоадьювантная химиотерапия на основе карбоплатина не используется.

Пациентам после радикальной цистэктомии с pT3-4 и/или pN+, не получавшим неоадьювантной химиотерапии, показано проведение адьювантной полихимиотерапии на основе цисплатина (3–4 курса M-VAC или GC).

34.6.6. Органосохраняющее мультимодальное лечение.

У отдельных пациентов может использоваться мультимодальная органосохраняющая терапия, включающая комбинацию из максимальной ТУР или резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и/или лучевой терапии. Показаниями к данному лечению могут быть небольшие одиночные неосложненные мышечно-инвазивные (сT2-T4a) опухоли без метастазов в лимфоузлах, гидронефроза и сопутствующей карциномы *in situ* у пациентов с адекватной функцией мочевого пузыря, особенно при выполнении макроскопически полной ТУР мочевого пузыря.

При одиночных опухолях в клинической стадии T2 локализующихся в зонах доступных для открытой резекции с обеспечением достаточных (2 см) краев резекции от видимой опухоли может выполняться открытая резекция мочевого пузыря с предварительным проведением неоадьювантной полихимиотерапии на основе цисплатина. Резекция мочевого пузыря должна быть произведена на всю глубину, включая удаление прилежащей части перивезикального жира, с гистологическим исследованием краев резекционной раны. Операция сочетается с тазовой лимфодиссекцией. Если при гистологическом исследовании в краях резекционной раны выявляются опухолевые клетки (R1), выполняется радикальная цистэктомия. При вовлечении в процесс устья мочеточника после резекции мочевого пузыря и удаления опухоли производится уретеронеоцистоанастомоз.

После ТУР проводится 3–4 курса полихимиотерапии на основе цисплатина (M-VAC, GC) или химиолучевое лечение. Последнее включает дистанционную лучевую терапию в традиционном режиме: РОД 1,8–2 Гр до СОД 40–50 Гр на фоне химиотерапии цисплатином. Цисплатин вводится в дозе 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. в 1, 2, 3, 4, 5-й и 36, 37, 38, 39, 40-й дни одновременно с лучевой терапией. Эффект лечения оценивается через 3 недели. При достижении полной или значительной резорбции опухоли химиолучевая терапия продолжается до СОД 60–64 Гр. При неполной резорбции или продолжении роста опухоли выполняется цистэктомия.

34.6.7. Органосохраняющие операции.

У отдельных пациентов при отказе или противопоказаниях к радикальной цистэктомии или мультимодальному лечению может использоваться ТУР или открытая резекция мочевого пузыря как единственный метод лечения.

34.6.8. Дистанционная лучевая терапия.

При лечении рака мочевого пузыря лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и как составная часть комбинированного и комплексного лечения (см. мультимодальное лечение). У пациентов при противопоказаниях к радикальной операции, отказе от хирургического лечения, отказе или непереносимости мультимодального лечения проводится дистанционная лучевая терапия по радикальной программе. Для проведения лучевой терапии обязательно гистологическое подтверждение диагноза. Прогностическими факторами успеха лучевой терапии являются размер опухоли, наличие уретерогидронефроза и полнота предыдущей ТУР.

Лучевая терапия по радикальной программе осуществляется с помощью тормозного излучения линейного ускорителя (6–23 МэВ) или гамма-терапии (1,25 МэВ) в традиционном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 60–64 Гр) в течение 6–6,5 недель (ритм облучения – 5 раз в неделю). При возможности облучение сочетают с системным введением химиопрепаратов (цисплатин, 5-фторурацил, гемцитабин).

Лечение состоит из двух фаз. Первая фаза включает облучение всего мочевого пузыря и визуализируемой опухоли с или без регионарных тазовых лимфоузлов до СОД

40–45 Гр с использованием обычного фракционирования. Решение об облучении клинически непораженных регионарных лимфоузлов проводится с учетом состояния пациента. По завершении первой фазы облучение продолжается без перерыва на весь мочевого пузырь или визуализируемую опухоль до СОД 60–64 Гр. При наличии метастатически пораженных лимфоузлов подводится СОД 54–60 Гр на зоны поражения.

Использование лучевой терапии после операций без создания ортопических резервуаров показано при нерадикальных операциях (R1–R2). В объем облучения включают зоны локализации остаточной опухоли, а также могут включать ложе мочевого пузыря и зону регионарных лимфоузлов с подведением СОД 45–50 Гр, Буст на зоны опухолевого поражения составляет СОД 54–60 Гр.

Показанием для паллиативной лучевой терапии является стадия T4b, выраженные симптомы со стороны первичного очага (макрогематурия, боли) или метастазов. Обычно используются меньшие СОД (30–40 Гр) с разовой дозой в 2–3 Гр. Плохое общее состояние (индекс Карновского ниже 50 %) и значительное уменьшение емкости мочевого пузыря – противопоказания к паллиативной лучевой терапии.

Противопоказания к лучевой терапии (кроме паллиативной): сморщенный мочевой пузырь (объем менее 100 мл), предшествующее облучение таза, наличие остаточной мочи более 70 мл, камни мочевого пузыря, цистостомический дренаж, обострение цистита и пиелонефрита.

Предлучевая подготовка осуществляется на КТ/МРТ и рентгенсимуляторах в условиях 3D планирования. Предлучевая подготовка предусматривает положение пациента на спине (при необходимости использование фиксирующих устройств); пустой мочевой пузырь; катетеризацию мочевого пузыря катетером Фолея с введением 25–30 мл контрастного вещества в мочевой пузырь и 15 мл в баллон; обязательное контрастирование прямой кишки (при планировании облучения с боковых полей).

Объемы:

Макроскопический объем опухоли: макроскопическая опухоль, визуализируемая при КТ/МРТ/цистоскопии.

Клинический объем мишени таза: макроскопический объем опухоли + весь мочевой пузырь + лимфатические узлы (запирательные, наружные и внутренние подвздошные), проксимальная часть уретры, простата и простатическая часть уретры у мужчин.

Планируемый объем опухоли: клинический объем мишени + на 1,5–2,0 и 2–3 см выше (вероятно, можно уменьшить до 1 и 1,5–2,0 см в случае предварительного использования маркеров и лучевой терапии под визуальным контролем).

Объемы для буста: весь мочевой пузырь или его часть. Клинический объем мишени: макроскопический объем опухоли + 0,5 см. Планируемый объем мишени: клинический объем мишени + 1,5 см. Использование лучевой терапии с модулированной интенсивностью спорно. При ее назначении следует рассмотреть возможность лучевой терапии под визуальным контролем. Стандарт планируемого объема облучения: 90 %-я изодоза включает мочевой пузырь и 1,5–2 см за его пределами.

Ограничение по дозам облучения: 50 Гр на весь мочевой пузырь – 5–10 % отсроченных эффектов 3–4-й степени; 60 Гр на весь мочевой пузырь – 10–40 % отсроченных эффектов 3–4 степени; 60 Гр на более 1/3 пузыря – 5–10 % отсроченных эффектов, при 70 Гр – 20 %; уретра – максимальная доза <70 Гр ассоциирована с риском стриктуры <5 %; толерантная доза на тонкую кишку (5 % отсроченных эффектов 3–4-й степени за 5 лет) – не более 40 Гр.

34.6.9. Паллиативная терапия.

При обструкции верхних мочевых путей выполняется нефростомия (предпочтительно пункционная). У отдельных пациентов выполняется отведение мочи в форме уретерокутанеостомии или операции Брикера. При выраженном кровотечении и боли может проводиться паллиативная дистанционная лучевая терапия или цистэктомия.

34.7. Лечение метастатического рака мочевого пузыря.

При метастатическом раке мочевого пузыря используется системная химиотерапия. Проведение цисплатин-содержащей полихимиотерапии сопровождается регрессией

опухоли у 40–70 % пациентов. Схемы на основе карбоплатина малоэффективны. Стандартными схемами первой линии химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря являются M-VAC и GC. Медиана выживаемости при проведении химиотерапии составляет 12–14 мес.

До 50 % пациентов не могут получать химиотерапию на основе цисплатина из-за противопоказаний (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, нарушение слуха 2 степени и более, сердечная недостаточность III степени и более по классификации NYHA или общее состояние по шкале ECOG ≥ 2). Таким пациентам показаны схемы на основе карбоплатина (GemCarbo). Пациентам с костными метастазами показано введение золедроновой кислоты.

Схемы полихимиотерапии:

GC:

Цисплатин 75 мг/м² в 1 день

Гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни

Повторные курсы каждые 28 дней.

M-VAC:

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

Винбластин 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

Доксорубин 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

Цисплатин 70 мг/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин во 2-й день с пре- и постгидратацией.

Химиопрепараты вводятся в 15 и 22 дни только при уровне лейкоцитов $>2,5 \times 10^9$ и тромбоцитов $>100 \times 10^{12}$. Повторные курсы каждые 28 дней.

CMV:

Цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред- и постгидратацией.

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Винбластин 4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 3 недели.

GemCarbo:

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в течение 30 мин. в 1-й и 8-й дни

Карбоплатин AUC 4,5 ($4,5 \times [\text{СКФ} + 25]$) после окончания введения гемцитабина внутривенно в течение 1 ч. в 1-й день

Повторные курсы через 4 недели.

34.8. Наблюдение за пациентами, страдающих раком мочевого пузыря.

34.8.1. Наблюдение после органо-сохраняющего лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (стадии Ta, T1, Tis).

34.8.1.1. Объем наблюдения.

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

уретроцистоскопия чередуется с УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза

34.8.1.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

34.8.2. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (стадии T2-T4).

34.8.2.1. Объем наблюдения.

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций);

рентгенография органов Грудной клетки.

По показаниям выполняются:
рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;
остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

34.8.2.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

34.8.3. Наблюдение после отведения мочи с созданием резервуаров (ортотопическая реконструкция, гетеротопический континентный резервуар).

Кроме методов, указанных в пункте 34.8.2.1, пациенты после отведения мочи с созданием резервуаров нуждаются в мониторинге с целью исключения специфических осложнений отведения мочи:

биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, электролиты);

общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты);

кислотно-щелочное состояние крови;

общий анализ мочи, посев мочи (по показаниям)

ГЛАВА 35 НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C70-72, C75, C79, D32, D33, D35, D42-44)

35.1. Основные статистические показатели C70-C72 (таблица 35.1).

Таблица 35.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	515	616
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	5,4	6,5
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	46,4	40,5
Умерло от злокачественных новообразований	340	390
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,6	4,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	66,7	63,1
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	2814	3251
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	59,0	59,3

35.2. Классификация.

Ранее для первичных опухолей головного мозга TNM классификация не применялась. В TNM (8-я редакция) предложено два варианта классификации медуллобластомы и эпиндимомы.

35.2.1. Вариант 1 (Tier 1).

Метастатическая стадия.

Распространение опухоли за пределы ее локализации (например, другие очаги в головном мозгу или позвоночнике, опухолевые клетки в cerebro-спинальной жидкости или отдаленные метастазы)

Локализованная стадия.

Имеется локальное опухолевое поражение.

35.2.2. Вариант 2 (Tier 2) основан на распространенности опухоли и наличии метастатического поражения*.

* Модифицированная классификация медуллобластом (по Chang)

35.2.2.1. T – первичная опухоль.

T1 – опухоль менее 3 см в диаметре и расположена в классической срединной позиции в черве, в крыше IV желудочка или в полушариях мозжечка.

T2 – опухоль диаметром не менее 3 см, прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек.

T3a – опухоль прорастет в соседние структуры или полностью заполняет IV желудочек, распространяясь по сильвиеву водопроводу, отверстиям Magendie и Luschka с развитием окклюзионной гидроцефалии.

T3b – опухоль заполняет IV желудочек и инфильтрирует ствол мозга и/или ножки IV желудочка.

T4 – опухоль распространяется по сильвиеву водопроводу с вовлечением среднего мозга или III желудочка или распространение вплоть до верхних отделов спинного мозга.

35.2.2.2. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – микроскопические определяемые опухолевые клетки в ликворе.

M2 – большие узлы опухоли обнаруживаются в субарахноидальном пространстве мозжечка или мозга или в III или в боковых желудочках.

M3 – большие метастатические узлы в субарахноидальном пространстве спинного мозга.

M4 – экстракраниальные метастазы.

35.3. Определение степени злокачественности (G) опухолей ЦНС основано на выявлении определенных гистологических признаков и ретроспективном анализе клинического течения конкретных гистологических форм новообразований. Каждой нозологической форме соответствует своя степень злокачественности.

К опухолям ЦНС GI относят новообразования с низким пролиферативным потенциалом и с минимальной ядерной атипией, которые могут быть излечены путем хирургического удаления.

Опухоли ЦНС GII характеризуются инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию. Также некоторые типы опухолей GII (диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные глиомы) обладают способностью к повышению степени злокачественности (например низко злокачественная диффузная астроцитома с течением времени может трансформироваться в анапластическую астроцитому и глиобластому).

К опухолям ЦНС GIII относятся новообразования с гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность. В большинстве случаев, пациентам с опухолями GIII необходимо проведение адьювантной лучевой и/или химиотерапии.

К опухолям ЦНС GIV относят цитологически злокачественные новообразования с высоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией. Опухоли ЦНС GIV часто проявляются быстрым прогрессированием заболевания и смертельным исходом. Примерами опухолей ЦНС GIV является глиобластома, большинство эмбриональных опухолей и многие саркомы. Хотя это и не неотъемлемые признаки, тем не менее, широкое распространение инфильтрации на окружающие ткани и склонность к краниоспинальному распространению также характерны для некоторых новообразований ЦНС GIV (медуллобластома).

К опухолям низкой степени злокачественности (Low grade) принадлежат опухоли GI-II, к высокой степени злокачественности (High grade) – GIII-IV.

35.4. Градация астроцитом.

Для определения степени злокачественности диффузных астроцитом по ВОЗ рекомендуется трехстепенная система (модификация St. Anne-Mayo), основанная на оценке ряда гистологических критериев (таблица 35.2).

Градация астроцитом

Степень злокачественности (G)	Определение опухоли	Гистологические критерии
II	Диффузная астроцитомы	Ядерная атипия
III	Анапластическая астроцитомы	Ядерная атипия и митозы
IV	Глиобластома	Ядерная атипия и митозы, эндотелиальная пролиферация и/или некрозы

35.5. Гистологическая классификация опухолей нервной системы (таблица 35.3).

Таблица 35.3

Гистологическая классификация опухолей нервной системы

Тип опухоли	Код МКБ
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	
Диффузная астроцитомы, с мутацией в гене IDH	9400/3
Гемистоцитарная астроцитомы, с мутацией в гене IDH	9411/3
<i>Диффузная астроцитомы, без мутаций в гене IDH</i>	9400/3
Диффузная астроцитомы, БДУ	9400/3
Анапластическая астроцитомы, с мутацией в гене IDH	9401/3
<i>Анапластическая астроцитомы без мутаций в гене IDH</i>	9401/3
Анапластическая астроцитомы, БДУ	9401/3
Глиобластома, без мутаций в гене IDH	9440/3
• Гигантоклеточная глиобластома	9441/3
• Глиосаркома	9442/3
• <i>Эпителиоидная глиобластома</i>	9440/3
Глиобластома, с мутацией в гене IDH	9445/3
Глиобластома, БДУ	9440/3
Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)	9358/3
Олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q	9450/3
Олигодендроглиома, БДУ	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q	9451/3
<i>Анапластическая олигодендроглиома, БДУ</i>	9451/3
<i>Олигоастроцитомы, БДУ</i>	9382/3
<i>Анапластическая олигоастроцитомы, БДУ</i>	9382/3
Другие астроцитарные опухоли	
Пилоцитарная астроцитомы	9421/1
Пиломиксоидная астроцитомы	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы	9384/1
Плейоморфная ксантастроцитомы	9424/3
Анапластическая плейоморфная ксантастроцитомы	9424/3
Эпендимальные опухоли	
Субэпендимома	9383/1
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1
Эпендимома	9391/3
Папиллярная эпендимома	9393/3
Светлоклеточная эпендимома	9391/3
Таницитарная эпендимома	9391/3
Эпендимома, с химерой RELA (RELA fusion-positive)	9396/3
Анапластическая эпендимома	9392/
Прочие глиомы	
Хордоидная глиома третьего желудочка	9444/1
Ангиоцентрическая глиома	9431/1
Астробластома	9430/3
Опухоли сосудистого сплетения	
Папилома сосудистого сплетения	9390/0
Атипическая папилома сосудистого сплетения	9390/1
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0
Ганглиоцитома	9492/0
Ганглиоглиома	9505/1
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3
Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома (болезнь Лермита-Дюкло)	9493/0
Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей	9412/1
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	9509/1
<i>Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль</i>	
Центральная нейроцитома	9506/1
Внежелудочковая нейроцитома	9506/1
Липонейроцитома мозжечка	9506/1
Параганглиома	8693/1
Опухоли пинеальной области	
Пинеоцитома	9361/1
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки	9362/3
Пинеобластома	9362/3
Папиллярная опухоль пинеальной области	9362/3
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома, определяемые генетически	
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада WNT	9475/3
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53	9476/3
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH без мутаций в гене TP53	9471/3
Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3
Медуллобластома Группа 3	
Медуллобластома Группа 4	
Медуллобластомы, определяемые гистологически	
Медуллобластома классические	9470/3
Медуллобластома десмопластическая/узловая	9471/3
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3
Групноклеточная/анапластическая	9474/3
Медуллобластома, БДУ	9470/3
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC	9478/3
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ	9478/3
Медуллоэпителиома	9501/3
Нейробластома ЦНС	9500/3
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3
Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ	9473/3
Атипичская тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3
<i>Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами</i>	9508/3
Опухоли черепных и параспинальных нервов	
Шваннома	9560/0
Клеточная шваннома	9560/0
Плексиформная шваннома	9560/0
Меланотическая шваннома	9560/1
Нейрофиброма	9540/0
Атипичская нейрофиброма	9540/0
Плексиформная нейрофиброма	9550/0
Периневрома	9571/0
Гибридная опухоль оболочки нерва	
Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (ЗОПН)	9540/3
Эпителиоидная ЗОПН	9540/3
ЗОПН с периневральной дифференцировкой	9540/3
Менингиомы	
Менингиома	9530/0
Менинготелиальная менингиома	9531/0
Фиброзная менингиома	9532/0
Переходная менингиома	9537/0
Псаммоматозная менингиома	9533/0

Ангиоматозная менингиома	9534/0
Микрокистозная менингиома	9530/0
Секреторная менингиома	9530/0
Менингиома с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией	9530/0
Метапластическая менингиома	9530/0
Хордоидная менингиома	9538/1
Светлоклеточная менингиома	9538/1
Атипическая менингиома	9539/1
Папиллярная менингиома	9538/3
Рабдоидная менингиома	9538/3
Анапластическая (злокачественная) менингиома	9530/3
Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли	
Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитома	
Grade 1	8815/0
Grade 2	8815/1
Grade 3	8815/3
Гемангиобластома	9161/1
Гемангиома	9120/0
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Ангиосаркома	9120/3
Саркома Капоши	9140/3
Саркома Юинга/ПНЭО	9364/3
Липома	8850/0
Ангиолипома	8861/0
Гибернома	8880/0
Липосаркома	8850/3
Фиброматоз десмоидного типа	8821/1
Миофибробластома	8825/0
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома	8830/0
Фибросаркома	8810/3
Недифференцированная плеоморфная саркома / злокачественная фиброзная гистиоцитома	8802/3
Лейомиома	8890/0
Лейомиосаркома	8890/3
Рабдомиома	8900/0
Рабдомиосаркома	8900/3
Хондрома	9220/0
Хондросаркома	9220/3
Остеома	9180/0
Остеохондрома	9210/0
Остеосаркома	9180/3
Меланоцитарные опухоли	
Оболочечный меланоцитоз	8728/0
Оболочечная меланоцитома	8728/1
Оболочечная меланома	8720/1
Оболочечный меланоматоз	8728/3
Лимфомы	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС	9680/3
Иммунодефицит-ассоциированные лимфомы ЦНС	
• СПИД-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома	9766/1
• EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ	
• Лимфатоидный Гранулематоз	
Интравакулярная В-крупноклеточная лимфома	9712/3
Низкозлокачественная В-клеточная лимфома ЦНС	
T-клеточная и NK/T-клеточная лимфома ЦНС	
Анапластическая крупноклеточная лимфома	
• ALK-позитивная	9714/3
• ALK-негативная	9702/3
MALT лимфома оболочек головного мозга	9699/3
Гистиоцитарные опухоли	
Гистиоцитоз X	9751/3

Болезнь Эрдгейм-Честера	9750/1
Болезнь Розаи-Дорфмана	
Ювенильная ксантогранулема	
Гистиоцитарная саркома	9755/3
Герминоклеточные опухоли	
Герминома	9064/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Хориокарцинома	9100/3
Тератома	9080/1
• Зрелая	9080/0
• Незрелая	9080/3
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3
Смешанная герминоклеточная опухоль	9085/3
Опухоли сельлярной области	
Краниофарингиома	9350/1
• Адамантиноматозная	9351/1
• Папиллярная	9352/1
Зернистоклеточная опухоль	9582/0
Питуцитомы	9432/1
Веретенклеточная онкоцитомы	8290/0
Метастатические опухоли	

Примечания:

Морфологические коды взяты из международной классификации заболеваний для онкологии (International Classification of Diseases for Oncology) ICD-O. Код /0 применяется для обозначения биологического потенциала доброкачественных опухолей, /1 – для обозначения биологического потенциала опухолей с неопределенным или промежуточным злокачественным потенциалом, код /2 для обозначения карцином in-situ и интраэпителиальных новообразований Grade3, код /3 применяется для злокачественных опухолей.

35.6. Прогностические факторы.

У пациентов с первичными опухолями головного мозга основным прогностическим критерием является гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей. Крайне неблагоприятный прогноз при глиобластоме. Смешанная анапластическая олигоастроцитомы и анапластическая астроцитомы занимают промежуточное положение. Важными прогностическими критериями являются молекулярно-цитогенетические особенности опухоли. В ряде случаев прогноз заболевания зависит не от степени злокачественности, а от локализации опухоли и возможности ее тотального удаления. Кроме того, прогноз заболевания находится в обратной зависимости от возраста пациента и в прямой зависимости от общего клинического состояния пациента (шкала Карновского).

35.7. Диагностические мероприятия.

35.7.1. Основные методы обследования при наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы:

- сбор анамнеза и общее физикальное обследование;
- осмотр врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-офтальмолога;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- спондилография в 2-х проекциях, при необходимости в дополнительных укладках (при опухоли спинного мозга);
- МРТ головного и спинного мозга;
- КТ головного или спинного мозга с контрастным усилением (при наличии кардиостимуляторов, ферромагнитных имплантов или технической невозможности выполнения МРТ);
- рентгенография органов Грудной клетки;
- УЗИ вен нижних конечностей (по показаниям).

35.7.2. В случае затрудненного дифференциального диагноза (воспалительные и дегенеративные заболевания ЦНС, метастатическое поражение и др.), а также в случаях, когда хирургическое удаление опухоли нецелесообразно или невозможно – выполняется нейронавигационная или стереотаксическая биопсия.

35.7.3. Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического исследований с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли.

35.7.4. В связи с введением в классификацию генетически определяемых форм опухолей нервной системы для постановки диагноза и оценки прогноза заболевания необходимым является проведение молекулярного тестирования (схема):

мутации в гене IDH для диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей (астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы);

ко-делеция 1p/19q для олигодендроглиом;

мутация K27M в гене H3.3 (H3F3A) для глиом стволовых отделов мозга;

повреждение гена C19MC для эмбриональных опухолей с многослойными розетками;

химерный ген RELA для эпиндимом;

нарушения сигнальных каскадов WNT(Wingless) (мутации в генах CTNNB1 (β-катенин), APC, AXIN1 и AXIN2) и SHH (SonicHedgehog) (мутации в гене PTCH), мутации в гене TP53, амплификация гена MYC, изохромосома 17q;

метилование промотора MGMT для определения чувствительности к терапии темозоломидом.

35.7.5. Лабораторные исследования:

определение Группы крови, резус-фактора, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – Na, K, Mg, Cl);

коагулограмма (по показаниям).

35.7.6. Дополнительные методы обследования:

при подозрении на метастатический характер опухоли выполняется КТ органов Грудной клетки и брюшной полости, маммография и другие методы исследования по решению консилиума в составе нейрохирурга и онколога;

КТ черепа и головного мозга при вовлечении в опухолевый процесс костей черепа (в дополнение к МРТ);

КТА сосудов головного мозга (по показаниям).

функциональная МРТ (двигательных зон, речевых зон) и МР-трактография, МРТ-диффузия, МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия (по показаниям).

МРТ всего спинного мозга с контрастным усилением (при подозрении на опухоль с риском диссеминации по оболочкам головного и спинного мозга);

анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, β-ХГЧ, ЛДГ (при опухолях пинеальной области);

ПЭТ/КТ головного мозга с метионином (по показаниям);

Анализ крови на ВИЧ-инфекцию (по показаниям).

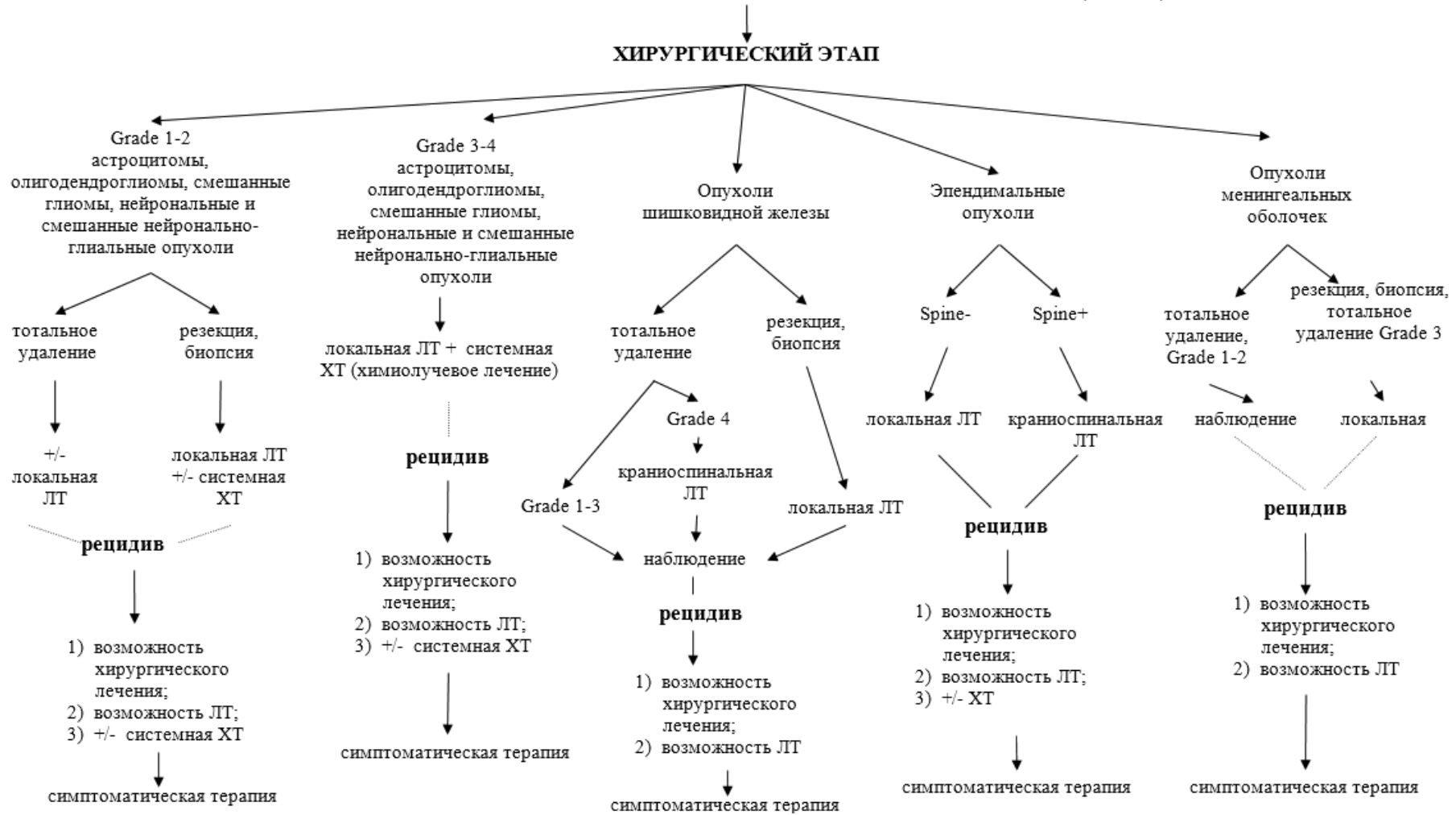
35.8. Общие принципы лечения (рисунки 35.1-35.2).

Лечение пациентов с новообразованиями ЦНС проводится только в специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных учреждениях. Стандартными методами лечения опухолей ЦНС в настоящее время являются хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Первым этапом лечения является хирургическое вмешательство (лечебное или диагностическое). Дальнейшая лечебная программа строится с учетом гистологической формы и степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли.

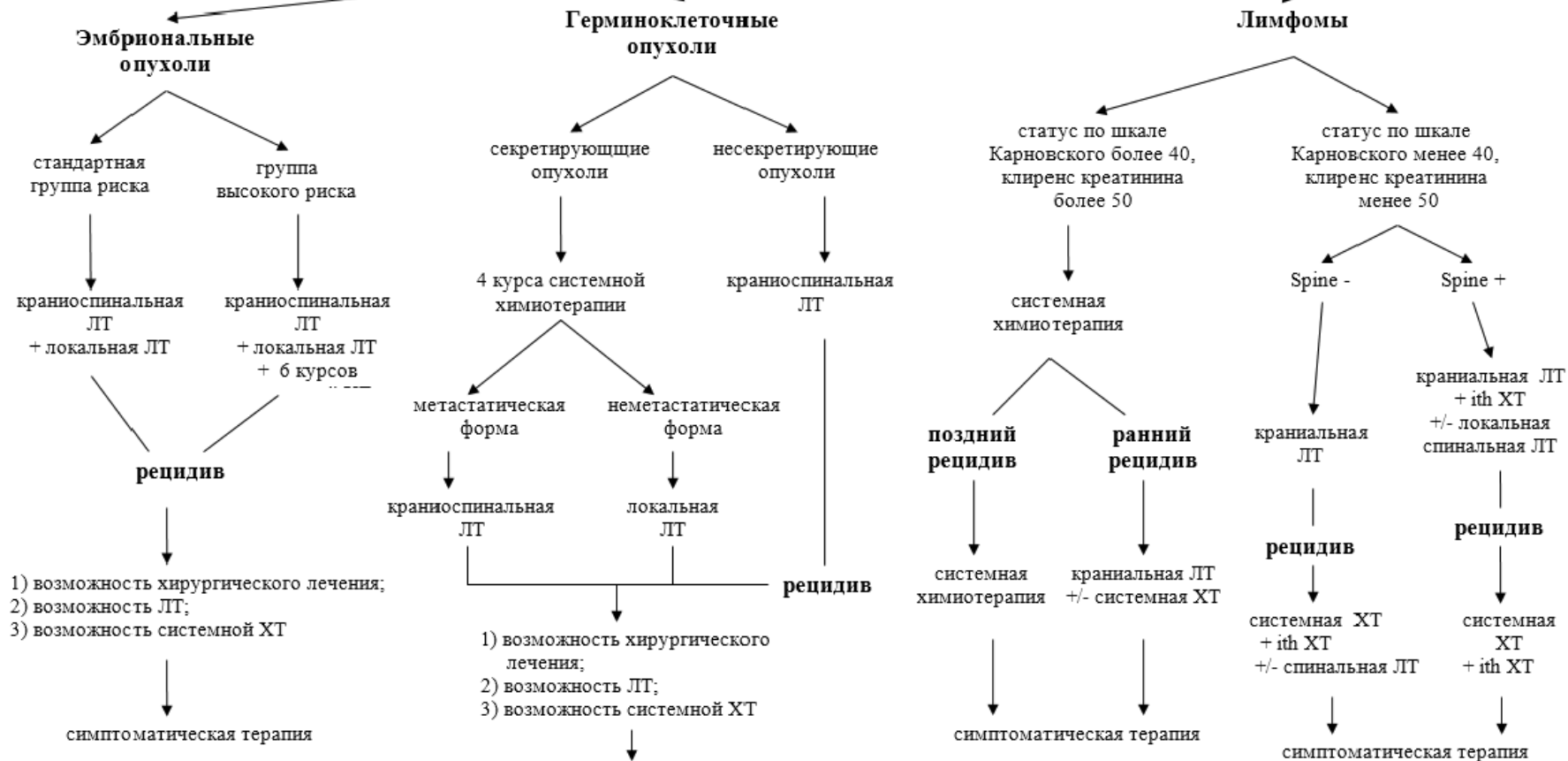
При выполнении хирургического вмешательства в нейрохирургических отделениях (напр. по экстренным показаниям,) пациенты направляются для дальнейшего лечения в учреждения онкологического профиля с данными общеклинического обследования, описанием хирургического вмешательства, парафиновыми блоками биоптатов, дооперационной и послеоперационной МРТ и/или КТ в формате DICOM на электронных носителях.

ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (I часть)



ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (II часть)

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП



35.8.1. Хирургическое лечение.

Задачами хирургического этапа лечения являются: обеспечение максимального удаления новообразования с соблюдением принципов анатомической и функциональной доступности, установление точного морфологического диагноза, уменьшение эффекта объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшение дислокации мозга в полости черепа, нормализация или восстановление ликвороциркуляции.

При полном или частичном удалении злокачественных супратенториальных нейроэпителиальных опухолей головного мозга (морфологически подтвержденных путем срочного гистологического исследования), а также рецидивных опухолей показана интраоперационная локальная химиотерапия с использованием иммобилизованных форм темозоломида и цисплатина.

Противопоказания к хирургическому вмешательству: соматическая патология в стадии декомпенсации; наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций (до излечения).

35.8.2. Предоперационная подготовка:

назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 12 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон), однократно, утром в течение 2–3 суток перед хирургическим вмешательством;

при наличии эпилептических припадков – топирамат в дозе 0,2–0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин в дозе 0,2 г 2–4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится;

коррекция общесоматических нарушений;

непосредственно перед операцией производится катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (при наличии варикозной болезни, всем пациентам старше 40 лет).

35.8.3. Объем хирургического вмешательства.

35.8.3.1. Нейроэпителиальные опухоли.

Полное удаление – новообразование удаляется в пределах видимой здоровой ткани.

Частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью.

Биопсия опухоли – удаление участков новообразования для последующего гистологического исследования.

Симптоматические операции – восстановление проходимости ликворных путей и др.

35.8.3.2. Менинготелиальные опухоли.

Для формализации степени радикальности операций при менингиомах используется шкала Симпсона:

Тип 1 – макроскопически полное удаление опухоли с иссечением ТМО в месте исходного роста опухоли и резекцией всей пораженной кости;

Тип 2 – макроскопически полное удаление с коагуляцией ТМО в месте исходного роста;

Тип 3 – макроскопически полное удаление без иссечения или коагуляции ТМО в месте исходного роста и(или) без резекции всей пораженной кости;

Тип 4 – частичное удаление опухоли

Тип 5 – биопсия или декомпрессия.

35.8.3.3. Морфологическое исследование. Должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования. Для срочного морфологического исследования объем биоптата должен быть не менее 1 см³ (за исключением случаев когда выполняется стереотаксическая биопсия). Для дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследования и молекулярно-цитогенетический анализ.

35.8.4. Метастатические опухоли головного мозга.

Вопрос о хирургическом лечении рассматривается при наличии в головном мозгу от 1 до 3 метастазов (тотальное симультанное или этапное удаление опухоли). При

локализации или распространении метастаза(ов) на подкорковые центры и ядра и другие жизненно важные структуры головного мозга, травматизация которых сопряжена с высоким риском фатальных осложнений, хирургическое лечение не показано.

Тактика лечения пациентов с неудаляемыми солитарными метастазами, множественными метастазами в головном мозгу, неизлеченной первичной опухолью, наличии экстрацеребральных метастазов определяется консилиумом в составе: врач-нейрохирург, врач-онколог, врач-радиационный онколог.

При метастазе в головном мозгу из невыявленного первичного очага и невозможности его удаления выполняется открытая биопсия/резекция метастаза или стереотаксическая биопсия (предпочтительный вариант, если предполагается нехирургическое лечение). Во время выполнения операции должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования биопсийного материала.

До выполнения биопсии (при подозрении по данным нейровизуализации на метастатическую природу новообразования в головном мозгу) проводится системное обследование с целью выявления первичного опухолевого очага.

35.8.5. Злокачественные новообразования спинного мозга.

При локализации опухоли в поверхностных отделах спинного мозга целесообразно проводить удаление новообразования (полное или частичное).

Вопрос об объеме хирургического вмешательства при интрамедуллярном новообразовании решается индивидуально, определяется особенностями опухолевого роста и состоянием пациента.

После хирургического вмешательства по поводу новообразования головного или спинного мозга для уточнения степени радикальности удаления в обязательном порядке производится контрольное интраскопическое обследование (МРТ и/или КТ). МРТ может быть выполнена не позднее чем через 24 часа после операции, КТ – на 2–10-е сутки после операции.

35.8.6. Специальное лечение в послеоперационном периоде.

Вопрос о проведении послеоперационного лечения решается консилиумом в составе: врача-радиационного онколога, врача-онколога, врача-нейрохирурга.

Лучевую терапию начинают на 14–56 сутки после хирургического вмешательства.

Противопоказания к проведению лучевой терапии:

некупируемая тяжесть состояния пациента;

отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Химиотерапия является компонентом лечения при высокозлокачественных астроцитомах, олигодендроглиомах, смешанных глиомах, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС.

В зависимости от нозологической формы опухоли, распространенности и Группы риска используются различные виды химиотерапии (системная, интратекальная) и различные режимы (до-, на фоне и после лучевой терапии).

35.8.7. Обеспечение лучевой терапии.

Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов (суточная доза определяется индивидуально). Кортикостероиды уменьшают околоопухолевый отек, снижают объемный эффект опухоли и внутричерепное давление. Это дает быстрое облегчение головной боли и смягчает латерализирующие эффекты. Дексаметазон – кортикостероид выбора вследствие своей минимальной минералокортикоидной активности. Начальная доза дексаметазона – 8 мг/день. В последующем ее повышают или снижают до достижения минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. У большинства пациентов применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму по окончании лучевой терапии.

Длительное применение кортикостероидов связано с развитием гипертензии, сахарного диабета, некетолического гиперосмолярного состояния, миопатии, увеличением веса, бессонницы и остеопороза.

Пациентам, у которых в анамнезе были эпизоды судорожного синдрома, назначаются противосудорожные средства: топирамат в дозе 0,2–0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин в дозе 0,2 г 2–4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится.

Предлучевая подготовка включает:

МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;

осмотр врача-невролога, включая оценку когнитивных функций;

осмотр врача-окулиста;

по показаниям МРТ спинного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли);

по показаниям исследование спинномозговой жидкости (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли, подозрение на воспалительный процесс и т.д.).

Для первичных опухолей мозга МРТ должна быть получена как с применением контрастного материала, так и без него.

При проведении лучевой терапии предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательным условием является иммобилизация пациента. Расчет физических условий облучения производится на основании данных КТ в положении, при котором будет проводиться облучение, компьютерными планирующими 3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях. Линейный ускоритель должен иметь многопластинчатую диафрагму (коллиматор), систему регистрации портальных изображений (EPID), систему верификации условий облучения для точного позиционирования пациента и локализации мишени в рамках обеспечения IGRT, систему реализации облучения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), а при необходимости проведения стереотаксической радиотерапии/радиохирургии – систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии.

Лучевая терапия может проводиться с использованием классического режима фракционирования дозы в РОД 1,8–2 Гр. Также могут применяться режимы гипофракционирования, которые предполагают использование РОД выше 2 Гр. Учитывая, что при использовании режимов гипофракционирования в лучевой терапии опухолей головного мозга и других отделов центральной нервной системы локально подводятся высокие дозы излучения, для максимального исключения окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов из объема облучения, особое значение приобретают как предлучевая подготовка пациента с обязательной фиксацией, так и планирование и проведение сеансов лучевой терапии с использованием всех возможностей регистрации и верификации условий облучения современных линейных ускорителей с точным позиционированием пациента и локализацией мишени.

Проведение паллиативного курса лучевой терапии у пациентов с множественным опухолевым поражением центральной нервной системы возможно на гамма-терапевтических установках.

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3-х лет, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, может развиваться снижение интеллекта.

35.8.8. Методика исследования спинномозговой жидкости (СМЖ).

Необходимо не менее 3 мл спинномозговой жидкости, которая должна быть срочно отправлена для цитологического исследования, но не позже 30 минут после пункции, т.к. клетки в ней очень быстро разрушаются. В полученную жидкость не добавляют фиксатор. В крайнем случае, если нет возможности доставить жидкость сразу же, необходимо добавить фиксатор, например Saccosmano carbowax. Этот фиксатор предотвращает дегенерацию клеток, но не позволяет приготовить высушенные на воздухе мазки, по

которым оценивают клетки при лимфомах и лейкозах (по Паппенгейму, окрашиваются только высушенные на воздухе мазки).

Цитологу необходимо сообщать, если до получения СМЖ были любые другие терапевтические и диагностические процедуры и дату их проведения, даже о пункции костного мозга для миелограммы. Реактивные клетки могут иметь выраженную атипию, сформировать Группы по типу эпителиальных клеток, что приведет к ложноположительному ответу. Во время хирургического вмешательства может быть оставлен инородный материал, на который отреагируют клетки СМЖ, или после травмы в СМЖ появятся тканевые фрагменты, включая эпителий назального синуса после травмы основания черепа.

Вследствие низкой клеточности СМЖ используются методы приготовления цитологических мазков, которые способствуют концентрации клеток с сохранением их морфологии. Необходимо использовать метод приготовления мазков на центрифуге «Цитоспин».

Для сохранности клеток необходимо соблюдать следующие условия: скорость центрифугирования 500–900 об/мин, но не выше 1000 об/мин, быстрое ускорение; время центрифугирования – 5 минут, мазки должны быть свежими. Сохранность клеток значительно зависит от их чувствительности к скорости центрифугирования, чрезмерно высокая скорость приводит к уплощению клеток, их разрушению и потере клеточных деталей при микроскопии. Ложно-отрицательные результаты достаточно часты, но шансы положительного ответа зависят от объема исследованной жидкости, скорости центрифугирования и получения жидкости из места рентгенологически выявляемой болезни или «симптомной» точки. Положительный результат можно получить при повторной аспирации СМЖ, даже если первично ответ был отрицательным.

Из СМЖ необходимо делать максимально возможное число препаратов. Для приготовления 1 мазка с помощью цитоспина требуется 0,5–1,0 мл жидкости.

Иммуноцитохимический метод используется для идентификации типа клеток. В частности, при определении типа клеток лимфомы, их дифференциальной диагностике от эпителиальных клеток. Иногда определяют маркеры глиальных и нейроэндокринных опухолей, а также специфических метастатических опухолей (меланома, рак простаты). Но большая осторожность должна присутствовать при оценке реакции на малом числе клеток. Необходимо тщательно соблюдать режим фиксации мазков, разведения и жизнеспособности антител.

35.9. Низкозлокачественные (Grade 1-2) астроцитомы, олиго-дендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

Рекомендуемая тактика лечения:

Если удалось выполнить полное удаление опухоли, подтвержденное при динамическом МРТ-исследовании, то у пациентов в возрасте <40 лет, а также в возрасте >40 лет (при отсутствии неблагоприятных прогностических признаков) лучевая терапия может быть отсрочена до тех пор, пока МРТ- или КТ-исследования убедительно не подтвердят наличие рецидива, хирургическое лечение которого невозможно.

У пациентов в возрасте >40 лет при наличии 2-х и более неблагоприятных прогностических признаков (астроцитарный тип опухоли, наибольший размер опухоли >6 см, переход опухоли за среднюю линию, наличие неврологического дефицита) показано проведение послеоперационной лучевой терапии.

Если полное удаление опухоли выполнить не удалось, рекомендуется послеоперационное облучение.

Лучевая терапия должна подводиться с использованием линейного ускорителя ежедневными фракциями по 1,8–2,0 Гр до суммарной дозы 50–54Гр. Поля облучения должны включать только объем первичной опухоли, определенной на МРТ, и не должны охватывать весь головной мозг. ЛТ проводится локальными полями, включающими зону опухоли после контрастного усиления + 2 см от Границы этой зоны (по данным КТ и зоны аномальной плотности на T-2 взвешенных изображениях МРТ + 1–2 см). При

низкозлокачественных астроцитомах лучевая терапия может обеспечить показатель 5-летней выживаемости 50 %, а 10-летней – 20 %. Выживаемость пациентов с низкозлокачественными олигодендроглиомами еще выше.

При рецидиве низкозлокачественной глиомы наряду с возможностью хирургического удаления опухоли и возможностями лучевой терапии рассматривается вопрос о назначении химиотерапии.

35.10. Высокзлокачественные (Grade 3-4) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

35.10.1. Рекомендуются проведение послеоперационной лучевой терапии локальными полями, независимо от объема хирургического вмешательства. Клинический начальный объем облучения включает в себя остаточную опухоль с контрастным усилением, послеоперационную кисту + 2–3 см (неизменной ткани мозга с обязательным включением в объем облучения зоны отека). После подведения СОД 46 Гр клинический объем облучения уменьшается и включает в себя остаточную опухоль и послеоперационную кисту + 1–2 см неизменной ткани мозга. При распространении опухоли до средней линии, в том числе в пределах мозолистого тела, отступ от Границ объема опухоли в контралатеральную часть головного мозга должен составлять 5–7 мм в зависимости от способа иммобилизации пациента. Лучевая терапия на первичный очаг в дозе до 59,4–60 Гр 30–33 фракциями (РОД 1,8–2 Гр) является стандартным методом лечения высокзлокачественных глиом; эта величина дозы несколько выше порога лучевого некроза. Примерно у половины пациентов с анапластическими астроцитомами рентгенографические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр, при мультиформной глиобластоме – у 25 % пациентов. Полная регрессия и той, и другой опухоли, подтвержденная рентгенографически, бывает редко.

35.10.2. План лучевой терапии составляется с учетом прогностических факторов.

35.10.3. Химиолучевое лечение.

У пациентов с исходным статусом ECOG 0-1 балла (шкала Карновского 70–100 %) облучение проводится на фоне приема темозоламида в дозе 75 мг/м² внутрь ежедневно (включая выходные и праздничные дни) на протяжении всего курса облучения за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии. Альтернативной схемой химиолучевой терапии является назначение темозоламида в дозе 75 мг/м² внутрь ежедневно в первые и последние две недели курса лучевой терапии (исключая выходные и праздничные дни) за 1 час до проведения сеанса облучения. Через 3–4 недели после завершения химиолучевой терапии независимо от ее схемы проводится до 6 курсов химиотерапии: темозоламид 150–200 мг/м² внутрь 1–5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

При невозможности проведения локального облучения (обычно при мультифокальном поражении обоих полушарий головного мозга либо опухоли больших размеров, поражающей оба полушария) проводится паллиативная химиолучевая терапия (облучение всего головного мозга в РОД 3 Гр СОД 30 Гр на фоне темозоламида) с возможным назначением через 3–4 недели после ее окончания адьювантной химиотерапии темозоломидом.

35.10.4. У пациентов с исходным статусом ECOG 2 балла (шкала Карновского 50–60 %) тактика лечения определяется в зависимости от возраста, объема опухолевого поражения и общего состояния пациента. У пациентов в возрасте ≤60 лет при тотальном либо субтотальном удалении опухоли в зависимости от клинической ситуации используется либо химиолучевое лечение (см. п. 35.9.3.), либо лучевая терапия в режиме гипофракционирования в СОД эквивалентной 36–40 Гр с последующим возможным назначением темозоламида в адьювантном режиме. У пациентов в возрасте >60 лет и/или парциальном удалении опухоли либо ее биопсии изначально предпочтительно проведение курса гипофракционированной лучевой терапии в СОД эквивалентной 36–40 Гр с или без последующего назначения темозоламида. При гипофракционированной лучевой терапии используются следующие режимы фракционирования:

РОД 3 Гр на весь головной мозг ежедневно 10 фракций до СОД 30 Гр или РОД 4 Гр на весь головной мозг ежедневно 6 фракций до СОД 24 Гр – при необходимости облучения всего головного мозга;

РОД 5 Гр локально на опухоль и/или ее ложе ежедневно 5 фракций до СОД 25 Гр – при возможности локального облучения опухоли.

Спустя 3–4 недели после окончания лучевой терапии у пациентов в возрасте <65 лет в зависимости от эффекта проведенного ранее лечения рассматривается вопрос о возможности дополнительного локального облучения в РОД 2 Гр до СОД 20 Гр и/или проведении курсов химиотерапии.

35.10.5. При состоянии пациента по шкале Карновского менее 50 % (ECOG >2 баллов) возможность, целесообразность и схема проведения противоопухолевого лечения (если оно будет назначено) определяется индивидуально.

35.10.6. Химиотерапия. Через 3–4 недели после завершения лучевой (химиолучевой) терапии проводится 6 курсов химиотерапии.

35.10.6.1. PCV:

прокарбазин 60 мг/м² внутрь 8–21 день;

ломустин 110 мг/м² внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 день;

курсы повторяют каждые 6–8 недель.

Схема PCV имеет предпочтение при анапластической олигодендроглиоме и анапластической олигоastroцитоме с наличием коделеции 1p/19q.

35.10.6.2. Кармустин: 200 мг/м² (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м²) в/в в течение 1–2 часов каждые 8 недель.

35.10.6.3. Темозоламид 150–200 мг/м² внутрь 1–5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

35.10.6.4. Ломустин 110 мг/м² внутрь 1-й день; каждые 6 недель.

35.11. Эмбриональные опухоли.

Медуллобластомы редко бывают у взрослых, развиваются в мозжечке и всегда являются высокозлокачественными новообразованиями. Распространение опухоли по ЦНС происходит по субарахноидальному пространству, внутрочерепные метастазы наблюдаются редко, большей частью в области цистерн основания мозга. Послеоперационное стадирование медуллобластомы проводится на основе МРТ/КТ с контрастированием, а также исследование спинного мозга (МРТ с контрастированием в сочетании с цитологическим исследованием спинномозговой жидкости (методика «Цитоспин»)). Для определения тактики лечения устанавливается прогностическая Группа риска (стандартный риск и высокий риск) с учетом остаточной опухоли и распространением процесса (методика оценки ТМ по Chang и Harisiadis).

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), нейробластома – высокозлокачественные, агрессивные образования, также обычно возникающие у детей. Их прогноз обычно хуже, чем у медуллобластомы.

Вышеперечисленные опухоли относятся к опухолям с высоким риском краниоспинального распространения (Spine +). Высокоэффективным лечением этих опухолей является краниоспинальное облучение (КСО).

35.11.1. Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической Группой риска. К стандартной Группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, у которых объем остаточной опухоли не превышает 1,5 см³ и нет метастатического поражения.

Лечение пациентов Группы стандартного риска включает послеоперационное краниоспинальное и локальное облучение.

Объем облучения включает весь головной и спинной мозг. Симуляция полей для планирования КСО включает много этапов. Пациенты должны лечиться в положении пронации на специальном фиксирующем устройстве (мешке) с фиксацией лица и головы. Голова и шея должны быть максимально выпрямлены на сколько это возможно. На этапе

первичной симуляции рекомендуется промаркировать рентгеноконтрастными метками три референтные точки, расположенные на коже вдоль позвоночника: первая – на уровне Th1 позвонка, вторая – на уровне S2, третья – на середине расстояния между первыми двумя метками. Также рекомендуется установить рентгеноконтрастные метки на коже в латеральных углах глаз. Размер меток не должен превышать 1 мм.

Для планирования должны использоваться данные спиральных КТ-исследований: для области головы и шеи используются сканы 3 мм толщиной с расстоянием 3 мм между ними, для Грудного, абдоминального и тазового отделов позвоночника – 5×5 мм.

Обычно нижняя Граница спинномозгового поля находится на уровне соединения S2/S3 позвонков. Однако, использование МРТ может уточнить положение этой Границы от S1 до верхнего края S4 (использование обычных симуляционных снимков недопустимо).

Для облучения головного мозга используется 2 латеральных поля. Для облучения спинного мозга обычно используется 2 спинномозговых поля – Грудное и люмбальное. Для улучшения дозного распределения возможно применение компенсаторов. Должны быть запланированы и использоваться 2 или более подвижных соединения между полями шириной 1 см каждый в краниальном направлении. Облучение проводится ежедневно с использованием тормозного фотонного излучения с энергией 6 МВ, РИО 100.

После завершения краниоспинального облучения (РОД 1,8 Гр до СОД 36 Гр) проводится лучевая терапия с локальных полей. В объем облучения включается объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста плюс 1–2 см, РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр (всего за 11 фракций).

В качестве альтернативной схемы лечения у пациентов стандартной Группы риска возможно использование редуцированных доз при краниоспинальном облучении (РОД 1,8 Гр до СОД 23,4 Гр) с последующим локальным облучением зоны первичной опухоли до 54–55,8 Гр и назначением адъювантной химиотерапии.

35.11.2. Химиотерапия.

Пациентам, относящимся к Группе высокого риска (объем остаточной опухоли >1,5 см или есть метастатическое поражение), проводится химиотерапия (6 курсов), которая начинается через 3–4 недели после окончания облучения.

35.11.2.1. Цисплатин 70 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 6 часов с пред- и постгидратацией в 1-й день;

ломустин 75 мг/м^2 внутрь в 1-й день;

винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) в/в струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

курсы повторяют каждые 42 дня.

35.11.2.2. PCV:

прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь 8–21 дни;

ломустин 110 мг/м^2 внутрь 1-й день;

винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 дни;

курсы повторяют каждые 6–8 недель.

35.11.2.3. Кармустин: 200 мг/м^2 (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м^2) в/в в течение 1–2 часов каждые 8 недель.

35.12. Эпендимомы.

Внутричерепные эпендимомы относительно редки, составляя менее 2 % всех опухолей головного мозга. Чаще всего они наблюдаются в задней черепной ямке или в спинном мозгу, хотя могут также возникать в отделе, расположенном над мозжечковым наметом. Гистологически эпендимомы обычно являются высокодифференцированными опухолями, но большая частота их рецидива указывает на их злокачественную природу.

Для определения тактики послеоперационной лучевой терапии необходимо уточнить распространение опухоли по спинномозговому каналу. Проводится МРТ исследование спинного мозга и спинномозговой жидкости методом «Цитоспин».

При поражении спинного мозга (Spine +) проводится краниоспинальное облучение. При отсутствии поражения (Spine –) проводится только локальное облучение. При тотальном удалении супратенториально расположенной опухоли, подтвержденном при

МРТ-исследовании, а также отсутствии поражения спинного мозга и опухолевых клеток в спинномозговой жидкости возможно ограничиться динамическим наблюдением за пациентом.

Тактика лечения спинальных эпендимом соответствует тактике лечения внутричерепных эпендимом.

35.13. Менингиомы.

Менингиомы хорошо излечиваются с помощью полной хирургической резекции. Однако часто невозможно полностью резецировать опухоли основания черепа и опухоли, поражающие синусы твердой мозговой оболочки. Для некоторых пациентов с такими опухолями показан курс послеоперационной лучевой терапии. Обычно облучается рентгенографически (по данным МРТ, КТ) определяемая область опухоли с применением трехмерного (далее – 3D) планирования облучения или стереотаксической лучевой терапии (при размерах опухоли не более 3 см).

Показания к послеоперационной лучевой терапии:

биопсия и частичное удаление доброкачественных менингиом при Grade 1–2 (при тотальном (Simpson 1–2) удалении – динамическое наблюдение);

анапластические менингиомы (Grade 3) – вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

35.14. Опухоли паренхимы шишковидной железы.

К этой Группе относятся пинеоцитома Grade II, пинеобластома Grade IV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Пациенты с тотальным удалением пинеоцитомы Grade II могут подлежать динамическому наблюдению, пациентам с частичным удалением опухоли проводится локальная лучевая терапия.

При пинеобластомах после выполнения хирургического лечения в максимально возможных объемах показано краниоспинальное облучение.

35.15. Краниофрингиомы.

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за пациентом. Локальная лучевая терапия проводится после частичного удаления опухоли либо биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

35.16. Лимфомы.

Тактика лечения первичных неходжкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40 %), клиренсом креатинина (более или менее 50). У пациентов в возрасте более 60 лет химиотерапия при первичной лимфоме ЦНС является предпочтительным методом лечения, поскольку лучевая терапия (или химиолучевая терапия) усиливает непосредственные и отдаленные нейротоксические эффекты.

35.16.1. При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40 %) и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) пациентам показана краниальная лучевая терапия (СОД 36 Гр) с возможным локальным облучением остаточной опухоли до 45–46 Гр. При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости проводятся еженедельное интратекальное введение метотрексата в дозе 15 мг (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов по данным МРТ (с контрастным усилением) рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения.

35.16.2. При статусе по шкале Карновского более 40 % и клиренсе креатинина более 50 мл/мин – проводится химиотерапия. При клинической эффективности режимов химиотерапии (полная резорбция опухоли) показания к дальнейшему лечению определяются индивидуально, последующая лучевая терапия не проводится, либо проводится краниальное облучение в РОД 1,8 Гр до СОД 23,4 Гр.

35.16.3. Базовым лекарственным средством является метотрексат в высоких дозах. Ранее считалось, что максимальный противоопухолевый эффект достигается при

длительной многочасовой инфузии. В настоящее время установлено, что при введении препарата в дозе $\geq 3 \text{ г/м}^2$ в течение двух-трех часов всегда создается цитотоксическая концентрация его в спинномозговой жидкости, в то время как введение 8 г/м^2 в течение 34 часов не гарантирует создания такой концентрации.

При первичных лимфомах ЦНС оптимальный режим химиотерапии пока не установлен. Лечение проводится по протоколу R-MTX-AraC или протоколу R-MPV-AraC.

35.16.3.1. Протокол R-MTX-AraC включает проведение 4–6 курсов химиотерапии с интервалами 2–3 недели:

ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно 1-й день;

метотрексат $3,5 \text{ г/м}^2$ внутривенно в течение 2 ч 1-й день;

лейковорин 30 мг/м^2 4 раза в сутки внутривенно через 24 ч после начала введения метотрексата, 6 введений;

цитарабин 2 г/м^2 каждые 12 часов внутривенно 2–3-й дни (4 введения).

35.16.3.2. Протокол R-MPV-AraC включает проведение 4-х блоков R-MPV, очередной курс начинается на 28-й день от начала предыдущего. При частичной регрессии опухоли и хорошей переносимости лечения количество курсов может быть увеличено до шести. Через 14 дней после последнего блока R-MPV проводится блок AraC.

Блок R-MPV

ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно 1-й день;

метотрексат $3,5 \text{ г/м}^2$ внутривенно в течение 2 ч 1-й и 15-й дни;

лейковорин 30 мг/м^2 4 раза в сутки внутривенно через 24 ч после начала введения метотрексата, 6 введений;

винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1-й и 15-й дни;

прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь с 1-го по 7-й дни

Блок AraC (проводится через 14 дней после последнего блока R-MPV)

Цитарабин 3 г/м^2 внутривенно 1–2-й дни.

При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м^2 в/в, регидратация 6–8 ч) проводится ошелачивание мочи под контролем рН, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Через 24 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе 30 мг/м^2 каждые 6 часов – 6 введений. Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата рисунок 35.3. За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м^2 ; в дни введения цитарабина обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами (6 раз в день) и физиологическим раствором в виде глазных капель (6 раз в день), которые чередуются с каплями с кортикостероидами.

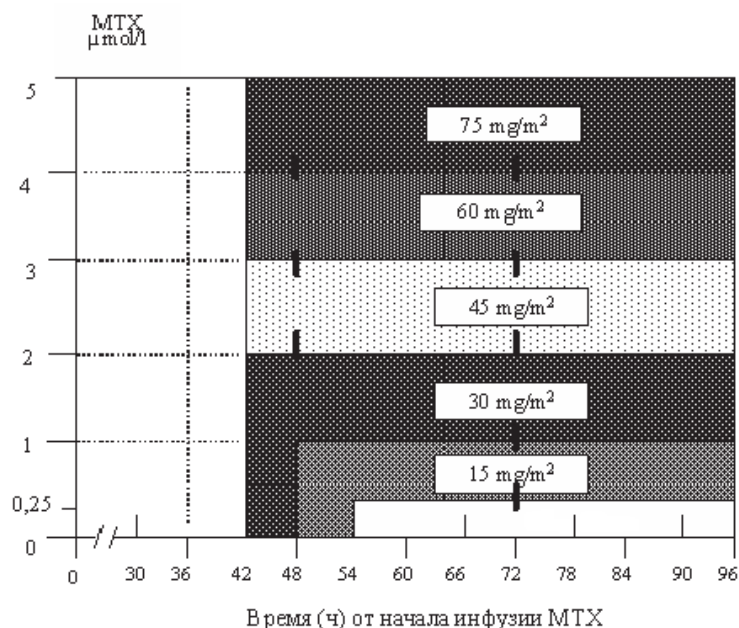


Рисунок 35.3 – Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

При достижении в результате химиотерапии полной регрессии мультидисциплинарным консилиумом определяется целесообразность проведения консолидирующей высокодозной химиотерапии и облучения всего головного мозга.

35.17. Герминоклеточные опухоли ЦНС.

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции α -фетопротеина или β -хорионического гонадотропина, которые могут определяться как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости. В зависимости от уровня данных показателей все пациенты с герминоклеточными новообразованиями ЦНС разделяются на 2 Группы: с секретирующими опухолями и несекретирующими.

35.17.1. При секретирующих новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов РЕИ системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5–2 л/м²):

РЕИ: цисплатин 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5 дни;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 ч в 1–3 дни;

ифосфамид 1500 мг/м²/день внутривенно в течение 1 ч в 1–5 дни;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50 %, доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м²/день.

Через 3 недели после химиотерапии пациентам проводится лучевая терапия. Объем лучевой терапии зависит от исходного распространения опухоли. При метастатическом поражении (диссеминированные формы) пациенты получают краниоспинальное облучение. При отсутствии метастатического поражения проводится только локальное облучение первичного распространения опухоли в СОД 45 Гр, РОД 1,8 Гр (всего 25 фракций).

35.17.2. При несекретирующих опухолях в послеоперационном периоде проводится только краниоспинальное облучение.

35.2. Особенности облучения отдельных нозологических форм и локализаций.

При первичных опухолях головного мозга и ствола головного мозга в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации диагноза (по решению консилиума в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и онколога после консилиума врачей рентгенологов).

35.2.1. Опухоли ствола головного мозга.

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли ствола головного мозга представлены астроцитарными опухолями различной степени дифференцировки и эпендимомы. Радикальное хирургическое вмешательство для этой Группы опухолей в настоящее время не выполнимо. Лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус. Объем облучения включает опухоль + 2 см от Границ объема опухоли. Для хорошо ограниченных опухолей отступ может быть меньше. Классический режим предусматривает применение РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр.

35.2.2. Метастатические опухоли мозга.

У пациентов с метастазами в головном мозгу проводится хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное лечение.

Стереотаксическое облучение может проводиться при:

наличии метастазов (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 3 см (при проведении радиохирургии) или до 5 см (при проведении фракционированной стереотаксической лучевой терапии) без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;

после хирургического лечения крупного метастаза и наличии до 10 оставшихся после операции метастатических очагов, пригодных для проведения ридиохирургического лечения;

наличии интракраниальных рецидивов после облучения всего головного мозга, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

35.2.2.1. Лечение одиночных метастазов в головном мозгу (≤ 3):

35.2.2.1.1. хирургическое удаление метастаза \pm облучение всего головного мозга или локальное облучение ложа удаленного метастаза;

35.2.2.1.2. стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия \pm облучение всего головного мозга;

35.2.2.1.3. хирургическое удаление угрожающего жизни метастаза в головном мозгу с последующим проведением стереотаксической радиотерапии/ радиохирургии оставшихся метастазов \pm облучение всего головного мозга;

35.2.2.1.4. облучение всего головного мозга (при технической невозможности хирургического удаления и проведения радиохирургии) или симптоматическое лечение (при неудаляемых метастазах, неконтролируемых экстрацеребральных метастазах, индексе Карновского < 70).

35.2.2.2. Лечение множественных метастазов в головном мозгу (> 3):

35.2.2.2.1. облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение \pm облучение всего головного мозга;

35.2.2.2.2. хирургическое удаление угрожающего жизни метастаза в головном мозгу с последующим проведением стереотаксической радиотерапии / радиохирургии оставшихся метастазов или облучение всего головного мозга (при отсутствии или контролируемых экстракраниальных метастазах, индексе Карновского ≥ 70);

35.2.2.2.3. симптоматическое лечение (при неконтролируемых экстрацеребральных метастазах, индексе Карновского < 70) или облучение всего головного мозга (у отдельных категорий пациентов).

У симптоматических пациентов с метастазами в головном мозгу медиана выживаемости составляет около 1 месяца без лечения и 3–6 месяца при лучевой терапии всего головного мозга, при этом нет значительных различий в применении следующих режимов фракционирования облучения (20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 40 Гр за 20 фракций). Более длительный режим применяется у пациентов с незначительными признаками системного процесса или при отсутствии таковых, а также после резекции одиночного метастаза в головном мозгу, поскольку у этих пациентов имеется возможность длительной выживаемости или даже излеченности. Использование режимов облучения крупными фракциями связано с увеличением риска неврологических осложнений. Послеоперационную лучевую терапию начинают на 14–30 сутки после хирургического вмешательства.

Послеоперационное облучение всего головного мозга может не применяться у некоторых категорий пациентов, таких как лица преклонного возраста или с высокой степенью радиорезистентности первичных опухолей (например, рак почки), потому что эти пациенты подвержены токсическим эффектам краниального облучения, не получая от него потенциальных преимуществ.

При самостоятельном лучевом лечении метастазов в головном мозгу может использоваться дистанционная лучевая терапия и радиохирургия.

Дистанционная лучевая терапия может проводиться с использованием различных режимов фракционирования дозы до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 36–40 Гр:

РОД 2 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 18–20 фракций, СОД 36–40 Гр

РОД 3 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 10 фракций, СОД 30 Гр

РОД 4 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 6 фракций, СОД 24 Гр.

Вторым этапом возможно проведение локального облучения резидуальных метастатических очагов до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 60 Гр за весь курс лучевого лечения. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D

планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургии.

При продолженном росте метастазов в головном мозгу вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и врача-онколога индивидуально для каждого пациента.

35.3. Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС (таблица 35.4).

Таблица 35.4

Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Grade III–IV астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV на КТ: опухоль с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста; на МРТ: опухоль с гиперденсивной зоной на T2 взвешенных снимках (локальные поля). CTV=GTV+2 см – при полном удалении опухоли, +3 см при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека (расширенные поля) CTV=GTV+1 см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли (локальные поля)	РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4 РОД 2; СОД 14 или РОД 1,8; СОД 9 (До СОД 59,4–60 Гр за весь курс лечения)
Grade I–II астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV+1 см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли	РОД 1,8; СОД 50,4–54
Grade I–II Менингиома	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+ 2 см	РОД 1,8 СОД 54
Grade III Менингиома	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV+2 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 1 см (до СОД 59,4–60Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 2 см (до СОД 59,4–60 Гр) при частичном удалении	РОД 1,8–2 СОД 59,4–60
Эмбриональные опухоли, эпендимомы (spine +), пинеобластома Grade IV	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV=Объем всего головного и спинного мозга (нижняя Граница спинно-мозгового поля находится на уровне S _{III}) Локальное облучение GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста CTV=GTV+1–2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять 1 см; отступ для опухолей спинномозгового канала-1,5–2 см)	РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8–2; СОД 18–19,8 (до 54–55,8 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
Эпендимома (spine –)	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV 1–2 см	РОД 1,8–2; СОД 54–59,4
Опухоли ствола головного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 1,8; СОД 54
Опухоли гипофиза	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+0,5 см (при планировании с использованием КТ и МРТ) либо +1 см (при планировании с использованием только КТ)	РОД 1,8; СОД 50,4–54

Опухоли спинного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2–3 см	РОД 1,8–2; СОД 45–50,4
Первичные лимфомы ЦНС	CTV=Объем всего головного мозга (краниальное облучение) GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV= GTV+1–2 см (локальное облучение)	РОД 1,8–2; СОД 36- 45 РОД 1,8 СОД 9 (до СОД 45 за весь курс лучевой терапии)
Герминоклеточные опухоли локальные поля (независимо от наличия или отсутствия диссеминации)	При диссеминации по спинномозговой жидкости (ДСМЖ): CTV=Объем всего головного и спинного мозга (начальные поля) При отсутствии ДСМЖ: CTV = желудочковая система (начальные поля) GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления (локальные поля) CTV=GTV+2 см	РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8; СОД 23,4 (до 59,4 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
Опухоли паренхимы шишковидной железы (Grade II-III), опухоли селлярной области	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о специальном лечении решается индивидуально)	CTV=Объем всего головного мозга При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV= объем опухоли + 1 см	РОД 4; СОД 20–24 или РОД 3; СОД 30 до СОД 50–60

Примечание:

GTV – видимый (определяемый при КТ и/или МРТ) объем опухоли;

CTV – клинический объем облучения. Включает GTV + объем возможного субклинического распространения опухоли

PTV – планируемый объем облучения. Формируется путем добавления к CTV дополнительного объема с учетом погрешности при укладке пациента и планировании лучевого лечения. Обычно PTV=CTV+0,5 см

35.4. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение осуществляется врачом-онкологом по месту жительства, и наряду с оценкой клинических и неврологических данных включает систематическое выполнение МРТ головного мозга с контрастным усилением.

35.4.1. Для дифференциальной диагностики радионекроза и продолженного роста опухоли после комбинированного лечения целесообразна МРТ спектроскопия.

35.4.2. При глиальных опухолях низкой степени злокачественности (Grade I-II) МРТ в первый год – 1 раз в 6 месяцев в течение первых пяти лет, в дальнейшем – 1 раз в год.

35.4.3. При глиальных опухолях высокой степени злокачественности (Grade III-IV) МРТ–1 раз в 3–4 месяца в течение первых двух лет, в дальнейшем – каждые 4–6 месяцев. Первый контрольный осмотр при глиобластоме выполняется через 1 месяц после завершения лучевой терапии (МРТ-исследование).

35.4.4. При первичной лимфоме МРТ головного мозга выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяца в течение третьего года и далее ежегодно.

35.4.5. При медуллобластоме, эпендимоме, герминативно-клеточных опухолях, пинеобластоме выполняется МРТ головного мозга с контрастированием (каждые 3–4 месяца) и всех отделов спинного мозга (каждые 6 месяцев) в течение первых 2 лет, в течение 3-го и 4-го годов – 1 раз каждые 6 месяцев, далее – 1 раз в год.

35.4.6. Для оценки эффективности лечения глиальных опухолей используют критерии RANO (таблица 35.5).

Критерии RANO для оценки эффективности лечения глиальных опухолей

Степень регрессии	Критерии
Полная	Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее 4 недель; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR); пациент не принимает кортикостероиды (или принимает в физиологической заместительной дозе); клиническая симптоматика стабильна или с улучшением
Частичная	Должны быть соблюдены все условия: уменьшение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров всех измеримых накапливающих КВ опухолей $\geq 50\%$ по отношению к сканированию до лечения, сохраняющееся не менее 4 недель; нет прогрессирования неизмеримых поражений; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов; клиническая симптоматика стабильна или с улучшением
Стабилизация	Должны быть соблюдены все условия: не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов
Прогрессирование	Любое из следующих условий: увеличение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающих КВ опухолей $\geq 25\%$ по отношению к наименьшей сумме произведений, полученной до начала лечения (если опухоли не уменьшались) или при наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов; значительное увеличение не накапливающего КВ поражения на T2-ВИ/FLAIR по отношению к сканированию до лечения или наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов, не вызванное сопутствующими заболеваниями и последствиями самого лечения (постоперационные, постлучевые изменения, ишемия, инфекция и др.); любые новые поражения; явное нарастание клинической симптоматики, не обусловленное другими причинами, кроме опухоли, или изменением дозы кортикостероидов; явное прогрессирование неизмеримых поражений

Примечание: при множественных накапливающих КВ опухолях рекомендуется включать в измерение от 2 до 5 опухолей наибольшего размера. К неизмеримым поражениям относят те, которые можно измерить лишь в одном направлении, образования с нечеткими Границами или максимальным размером менее 1 см.

35.4.7. При наличии противопоказаний для выполнения МРТ – выполняется КТ головного мозга с контрастным усилением. В этом случае оценку эффективности лечения осуществляют с использованием критериев D. Macdonald (таблица 35.6).

Таблица 35.6

Критерии D. Macdonald для оценки эффективности лечения

Степень регрессии	Критерии
Полная	Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее месяца; пациент не принимает кортикостероиды; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением
Частичная	Должны быть соблюдены все условия: уменьшение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли $\geq 50\%$, сохраняющееся не менее месяца; кортикостероиды в стабильной или снижающейся дозе; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением.
Стабилизация	Не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования и клинически стабильное состояние
Прогрессирование	Увеличение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли $\geq 25\%$ или появление новых опухолей, или нарастание неврологических расстройств и кортикостероиды в стабильной или увеличивающейся дозе

35.4.8. При прогрессировании или выявлении рецидива опухоли решение о тактике лечения принимается консилиумом в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и врача-онколога.

ГЛАВА 36 ОПУХОЛИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА

36.1. Меланома сосудистой оболочки глаза (С69.3)

36.1.1. Основные статистические показатели

Таблица 36.1

Основные статистические показатели С69.3

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	108	116
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,1	1,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,4	16,4
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	71,0	65,4
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,6	17,3
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	0,9
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	2,2	4,3
Умерло от злокачественных новообразований	34	42
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,4	0,4
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	36,4	33,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	1216	1295
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	67,3	69,4

Меланома сосудистого тракта глаза (меланома хориоидеи), относится к злокачественным опухолям развивающимся из клона клеток второй пигментной системы – меланоцитов сосудистого тракта глаза, обладающих меланин синтезирующим свойством.

36.1.2. Анатомические области.

Сосудистая оболочка (С69.3)

36.1.3. Классификация ВОЗ (8-е изд., 2016) меланомы сосудистой оболочки С69.3.

Таблица 36.2

Клиническая классификация меланомы сосудистой оболочки (С69.3) на основе толщины и диаметра опухоли

Толщина (мм)	Наибольший базальный диаметр (мм)						
	≤3.0	3.1–6.0	6.1–9.0	9.1–12.0	12.1–15.0	15.1–18.0	>18
>15					4	4	4
12.3–15.0				3	3	4	4
9.1–12.0		3	3	3	3	3	4
6.1–9.0	2	2	2	2	3	3	4
3.1–6.0	1	1	1	2	2	3	4
≤3.0	1	1	1	1	2	2	4

Внимание:

1. В клинической практике наибольший диаметр базальной части опухоли можно оценить в числе диаметров диска зрительного нерва (дд, в среднем: дд = 1.5 мм). Толщину опухоли можно оценить в диоптриях (в среднем, 2,5 диоптрии = 1 мм). Однако используются методы, такие как ультразвукография и фотографирование дна, чтобы обеспечить точность измерения. Вовлечение цилиарного тела можно оценить с помощью щелевой лампы, офтальмоскопией, гониоскопией и трансиллюминацией. Однако для более точной оценки используется высокочастотная ультразвукография (ультразвуковая биомикроскопия). Распространение через склеру оценивается визуально до и во время операции, с помощью ультразвука, компьютерной **томографии** или магниторезонансного изображения.

2. Если гистопатологические измерения регистрируются после фиксации, диаметр и толщину опухоли можно недооценить из-за сокращения опухолевой ткани.

Таблица 36.3

Патоморфологическая классификация TNM

T1	
T1a	Без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза
T1b	С вовлечением цилиарного тела
T1c	Без вовлечения цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T1d	С вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T2	
T2a	Без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза
T2b	С вовлечением цилиарного тела
T2c	Без вовлечения цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T2d	С вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T3	
T3a	Без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза
T3b	С вовлечением цилиарного тела
T3c	Без вовлечения цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T3d	С вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T4	
T4a	По размеру опухоли
T4 b	С вовлечением цилиарного тела
T4c	Без вовлечения цилиарного тела, но распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T4d	С вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза узла опухоли менее или равного 5 мм в диаметре
T4e	Категория любого размера опухоли с распространением за пределы глаза узла опухоли более 5 мм в диаметре
	Регионарные лимфатические узлы
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет регионарного поражения лимфатических узлов
N1	Метастазы в региональные лимфатические узлы (на основании биопсии лимфатического узла)
	Отдаленные метастазы
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Узел 3 см или менее в наибольшем измерении
M1b	Узел более 3 см но менее 8 см в наибольшем измерении
M1c	Узел более 8 см в наибольшем измерении

36.1.4. Гистологическая классификация меланомы сосудистой оболочки глаза.

Таблица 36.4

Гистологическая классификация меланомы С69.3¹

	Код
Злокачественная меланома БДУ	8720/3
Эпителиоидно-клеточная меланома	8771/3
Веретеночклеточная меланома БДУ	8772/3
Веретеночклеточная меланома, тип А	8773/3
Веретеночклеточная меланома, тип В	8774/3

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2012 г.

Таблица 36.5

Соотношение TNM и стадий опухолевого процесса

Клиническая				Патоморфологическая			
Стадия	T	N	M	Стадия	T	N	M
I	T1a	N0	M0	I	T1a	N0	M0
IIA	T1b-d, T2a	N0	M0	IIA	T1b-d, T2a	N0	M0
IIB	T2b, T3a	N0	M0	IIB	T2b, T3a	N0	M0
IIIA	T2c-d, T3b-c, T4a	N0	M0	IIIA	T2c-d, T3b-c, T4a	N0	M0
IIIB	T3d, T4b-c	N0	M0	IIIB	T3d, T4b-c	N0	M0
IIIC	T4d-e	N0	M0	IIIC	T4d-e	N0	M0
IV	Любая T Любая T	N1 Любая N	M0 M1	IV	Любая T Любая T	N1 Любая N	M0 M1

36.1.5. Диагностические мероприятия.

36.1.5.1. Объем обследования:

- визометрия;
- гониоскопия;
- осмотра глазного дна с фундус-линзой;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) глазного яблока:
 - а) определение размеров опухоли, ее локализация относительно зрительного нерва, цилиарного тела;
 - в) оценка кровотока в опухоли (доплерография);
- офтальмологическая компьютерная томография заднего полюса глаза (ОКТ) при показаниях для дифференциальной диагностики опухолей маленьких размеров;
- ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) при локализации опухоли в области радужки, цилиарного тела и периферии глазного дна;
- флюоресцентная ангиография (ФАГ) для дифференциальной диагностики между стационарным невусом, прогрессирующим невусом и меланой хориоидеи;
- тонометрия;
- прямая и обратная офтальмоскопия;
- осмотр в щелевой лампе;
- диафаноскопия;
- тонкоигольная аспирационная биопсия (далее – ТИАБ) (по показаниям при затруднениях в установке диагноза, выполняет онкоофтальмолог);

рентгенологическое исследование органов Грудной клетки;

УЗИ исследование органов брюшной полости.

магнитно-резонансная томография (МРТ/МСКТ) орбит при сложностях в диагностике и нетипичном протекании опухолевого процесса, когда среды глазного яблока не прозрачны и могут иметь место сопутствующие изменения в оболочках в виде кровоизлияний, экссудативных отслоек сетчатки, псевдотуморозных изменений, требующие дифференциальной диагностики с меланомой;

МСКТ головного мозга, орбит и лицевого черепа показано при подозрении на распространение опухоли за пределы глазного яблока в области верхней стенки орбиты, придаточных пазух носа, канала зрительного нерва.

36.1.5.2. Лабораторные исследования:

общий анализ крови (развернутый);

биохимический анализ крови;

общий анализ мочи;

ЭКГ.

36.1.6. Общие принципы лечения клинически установленной меланомы увеального тракта.

В лечении меланом сосудистого тракта глаза используются органосохраняющие и ликвидирующие методики лечения.

Практически во всех случаях диагноз устанавливается клинически до начала одного из видов лечения. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) показана только в особых случаях, когда установить диагноз меланомы затруднительно. Выполняется только онкоофтальмологом со срочным цитологическим исследованием. После подтверждения диагноза меланомы выполняется энуклеация.

Оперативные вмешательства по поводу меланомы сосудистого тракта (включая ТИАБ) выполняются только под наркозом в условиях управляемой гипотензии.

При клинически установленной меланоме цилиарного тела Т1, Т2 показана органосохраняющая операция – блокэксцизия опухоли. При диагностике меланомы цилиарного тела Т3, показана энуклеация глазного яблока. При распространенности Т4 производится экзентерация тканей орбиты.

При клинически установленной меланоме хориоидеи Т1, Т2 по показаниям проводится органосохраняющее лечение: транспупиллярная термотерапия (ТТТ) и/или транспупиллярная фотодинамическая терапия (ФДТ), брахитерапия с установкой бета-офтальмоаппликатора (β -ОА) или комбинация методов в зависимости от размера, степени пигментации и локализации опухоли.

В стадии Т3 по показаниям проводится комбинация органосохраняющих методов лечения или энуклеация глазного яблока.

При распространенности опухоли Т4 показана поднадкостничная экзентерация тканей орбиты. При врастании опухоли в придаточные пазухи носа, полость черепа, по показаниям проводятся краниоорбитальные или краниофациальные резекции опухоли.

36.1.6.1. Предварительная подготовка пациентов к органосохраняющему лечению.

Для получения положительного результата осуществляется индивидуализация подходов к подготовке каждого пациента к лечению. В зависимости от локализации опухоли осуществляется отграничительная лазеркоагуляция для возможного сохранения центральной зоны сетчатки (макулярная зона, зона папилломакулярного пучка, диск зрительного нерва). Отграничительная лазеркоагуляция выполняется с использованием диодного лазера. В большинстве случаев для отграничения опухоли наносятся 45–150 коагулятов, при диаметре пятна 50–100 мкм с интенсивностью 1–2 степени, отступая от видимой Границы опухоли 400 мкм. Коагуляты наносятся в шахматном порядке с интервалом 300–400 мкм. При проведении панмакулярной лазеркоагуляции наносятся 25–45 коагулятов, при диаметре пятна 50 мкм с интенсивностью 2-й степени. Коагуляты должны иметь сливной характер и доходить до височных сосудистых аркад. По возможности и сохраняется интактной зона макулы не менее 1500 мкм.

При оптикоретинопатиях разной степени выраженности производится панретинальная лазеркоагуляция сетчатки с целью снижения постлучевого отека и профилактики неоваскулярной глаукомы. Панретинальная лазеркоагуляция производится в режиме: диаметр пятна 50–100 мкм, интенсивность 1–2 степени, нанесение коагулятов носит шахматный порядок с расстоянием 300 мкм.

36.1.6.2. Методы лечения меланомы сосудистой оболочки глаза.

36.1.6.2.1. Транспупиллярная термотерапия.

Показания к применению:

- прозрачность оптических сред глазного яблока;
- отсутствие инвазии опухоли в склеру и/или цилиарное тело;
- отсутствие отдаленных и регионарных метастазов;
- высота опухоли не должна превышать 3,5 мм;
- локализация опухоли в заднем полюсе глаза.

Для проведения ТТТ используется диодный лазер с длиной волны 800 нм и мощностью излучения от 200–800 мВт. Диаметр лазерного пятна от 1-го до 3-х мм, время экспозиции 60 сек. Термическому воздействию подвергается вся доступная поверхность опухоли, учитывая ангиографическую картину. Поля располагаются «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, то есть с перекрытием полей на 1/3. Курс ТТТ может повторяться в зависимости от полученного результата.

36.1.6.2.2. Транспупиллярная фотодинамическая терапия.

Показания к применению:

- прозрачность оптических сред глазного яблока;
- отсутствие инвазии опухоли в склеру и/или цилиарное тело;
- отсутствие отдаленных и регионарных метастазов;
- высота опухоли не должна превышать 3,5 мм;
- локализация опухоли в заднем полюсе глаза;
- мало пигментированная опухоль;
- отсутствие аллергии на фотосенсибилизаторы.

Для проведения ФДТ используется фотосенсибилизатор хлоринового ряда.

Фотосенсибилизатор вводится в условиях затемненного помещения, внутривенно, капельно, в дозе 2,0–2,5 мг/кг за 3 часа до фотооблучения.

Транспупиллярная фотодинамическая терапия осуществляется с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 661 нм. Фотооблучение меланомы хориоидеи проводится последовательно, полями диаметром 1–3 мм, от периферии к центру, с перекрытием соседних полей «черепицеобразно» на 5–10 % площади и захватом здоровых тканей не менее 1–1,5 мм от видимой Границы опухоли (с расчетной экспозиционной плотностью энергии 100 Дж/см² на одно поле).

36.1.6.2.3. Брахиотерапия с установкой бета-офтальмоаппликаторов.

Показания к проведению:

- единственный опухолевый очаг;
- наибольший диаметр опухоли (основание) не должен превышать 15 мм;
- высота опухоли не должна превышать 7,5 мм, в случаях парапапиллярной локализации не должна превышать 5 мм;
- опухоль не должна, прилегая к диску зрительного нерва (ДЗН), охватывать его более чем на 1/3 его диаметра;
- офтальмоскопически и по данным УЗИ отсутствие инвазии в склеру и/или цилиарное тело.

Противопоказания к проведению органосохраняющего лечения с использованием β-ОА:

- диффузный характер роста опухолевой ткани;
- размеры опухоли превышают допустимые;
- наличие отдаленных метастазов;
- повышение внутриглазного давления, когда имеет место открытоугольная или закрытоугольная глаукома, вторичная глаукома;

опухоль охватывает ДЗН более чем на 1/3;
опухоль вырастает в ДЗН;
опухоль вырастает в цилиарное тело;
острые воспалительные заболевания глаз и придаточного аппарата глаза;
психические заболевания;
отказ пациента от органосохраняющего лечения.

Для облучения клинически установленной меланомы хориоидеи с использованием офтальмоаппликаторов с радионуклидами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ рекомендуемая расчетная доза на вершину опухоли составляет 120 Гр. Расчетная доза на склере не должна превышать 2500 Гр.

Облучение возможно при наличии таких патологий как:

отслойка сетчатки и наличие экссудата над ней;
частичное кровоизлияние в стекловидное тело;
дистрофия сетчатки различной степени выраженности;
начальная катаракта;
афакия с наличием и без наличия искусственного хрусталика.

Дозное поле создается со стороны склеры и оказывает воздействие на всю опухоль с захватом здоровых участков оболочек глаза на 2–3 мм

Методика установки β -ОА

Установка β -ОА в проекции опухоли на склере осуществляется в условиях операционной под общим наркозом и управляемой гипотензией. Производится разрез конъюнктивы в квадранте залегания опухоли отступая от лимба приблизительно 1 см. На прямые мышцы накладываются лигатуры для достижения ротации глазного яблока и создание условий проведения диафаноскопии. Склера в области подшивания β -ОА должна быть свободна от прилежащих тканей и мышц. При локализации опухоли у ДЗН или в области макулы, две прямые мышцы могут быть временно пересечены, предварительно прошиты П-образными швами (6–0). При локализации опухоли в проекции фиксации нижней или верхней косых мышц последние пересекаются у самой склеры. Маркировка Границ опухоли осуществляется с помощью диафаноскопии – одна Граница, следующая Граница маркируется отступя 2–3 мм. При отсутствии возможности проведения диафаноскопии, как это бывает при беспигментных меланомах хориоидеи, проекция опухоли на склере выявляется методом прямой офтальмоскопии. Подготовленный тип β -ОА прикладывается, захватывая проекцию основания опухоли на склере на 2–3 мм больше видимой Границы. Офтальмоаппликатор фиксируется к склере двумя швами, проведенными через его кольца. В зависимости от локализации опухоли β -ОА может быть установлен под непересеченную мышцу. При локализации опухоли у ДЗН используется β -ОА с специальной вырезкой для достижения терапевтического эффекта при создании дозного поля в опухоли.

Производится контроль точности фиксации офтальмоаппликатора, на конъюнктиву накладывается непрерывный шов (7–0). В ретробульбарное пространство вводится стероидный противовоспалительный препарат. После получения запланированной дозы лучевой терапии на вершину опухоли и склере производится снятие β -ОА в условиях операционной, под общим наркозом.

Методика снятия β -ОА

Производится снятие непрерывного шва с конъюнктивы, β -ОА захватывается на зажим, снимаются швы с колец аппликатора, аппликатор осторожно извлекается. Пересеченные мышцы фиксируются к месту физиологического расположения с использованием П-образных швов (7–0). На конъюнктиву накладывается непрерывный шов (7–0).

Выписка из стационара осуществляется на 1–2-е сутки. Первый контрольный осмотр у онкоофтальмолога осуществляется через 2 недели. В зависимости от состояния оболочек глазного яблока проводится коррекция лечения, показано ограничение физических нагрузок с наклонами туловища вперед.

При отсутствии эффекта от проводимого лечения на разных этапах динамического наблюдения в каждом конкретном случае решается вопрос о выборе одного из дополнительных методов лечения (ТТТ, ФДТ, брахитерапия, энуклеация).

Подтверждение продолженного опухолевого роста осуществляется с использованием:

- прямой офтальмоскопии;
- осмотра картины глазного дна с фундус – линзой;
- В-сканирование оболочек глаза
- ФАГ.

При клинически подтвержденном продолженном росте опухоли или рецидиве повторная брахитерапия может быть начата не ранее чем через 8–12 месяцев после первого курса лучевого воздействия, после стихания лучевых реакций. Повторной брахитерапии могут подвергаться опухоли перекрываемые имеющимися β -ОА, предел лучевой нагрузки на склеру суммарно не должен превышать 2500 Гр.

Противопоказания к повторному проведению брахитерапии:

- опухолевый очаг более 15 мм (базальный диаметр);
- врастание опухоли в склеру, ДЗН, цилиарное тело;
- повышение внутриглазного давления (далее – ВГД);
- вялотекущий постлучевой увеит после первого курса брахитерапии;
- отсутствие прозрачности сред различного генеза;
- появление регионарных и отдаленных метастазов;
- тяжелое общее состояние пациента не позволяющее обеспечение анестезиологического пособия.

После проведения повторной брахитерапии послеоперационное выхаживание и наблюдение за пациентом не отличается от такового после первого лучевого воздействия.

36.1.6.2.4. Комбинированное лечение меланомы сосудистой оболочки глаза.

Для получения положительного результата комбинированного лечения осуществляется индивидуализация подходов к подготовке каждого пациента к лечению. В зависимости от локализации опухоли осуществляется отграничительная лазеркоагуляция для возможного сохранения центральной зоны сетчатки (макулярная зона, зона папилломакулярного пучка, диск зрительного нерва). Отграничительная лазеркоагуляция выполняется с использованием Nd: YAG лазера. В большинстве случаев для отграничения опухоли наносятся 45–150 коагулятов, при диаметре пятна 50–100 мкм с интенсивностью 1–2 степени, отступя от видимой Границы опухоли 400 мкм. Коагуляты наносятся в шахматном порядке с интервалом 300–400 мкм. При проведении панмакулярной лазеркоагуляции наносятся 25–45 коагулятов, при диаметре пятна 50 мкм с интенсивностью 2-й степени. Коагуляты должны иметь сливной характер и доходить до височных сосудистых аркад. По возможности и сохраняется интактной зона макулы не менее 1500 мкм.

Показания к применению:

1. Клинически установленный диагноз меланомы сосудистой оболочки глаза – T2–3N0M0.
2. Прозрачность оптических сред глазного яблока.
3. Высота опухоли может достигать 9–10 мм, основание – в пределах 15 мм. Край опухоли в заднем полюсе может прилежать к диску зрительного нерва (ДЗН) не более чем на 1/3 его диаметра, но не врастать в ДЗН.
4. Отсутствие инвазии опухоли в склеру и/или цилиарное тело.
5. Отслойка сетчатки с наличием экссудата и/или трансудата под ней.
6. Отсутствие отдаленных и регионарных метастазов
7. Наличие условий и возможностей для проведения любых лазерных воздействий.
8. Письменное согласие пациента на проведение комбинированного лечения путем сочетания лазерной транспупиллярной термо- и фотодинамической терапии с введением фотолонна и брахитерапией.

9. Пациенты должны быть в состоянии понимать и следовать инструкциям, необходимым для выполнения лечения.

Этапы проводимого лечения:

1. Внутривенное введение пациентам фотосенсибилизатора фотолона из расчета 2,5 мг/кг массы тела за 3 часа до фотодинамической терапии.

2. Проведение транспупиллярной термотерапии (ТТТ) через 3 часа после введения фотолона.

3. Проведение фотодинамической терапии осуществлялась спустя 3 часа после введения фотолона и проведения ТТТ.

4. Установка β -офтальмоаппликатора с радионуклидами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$.

Рекомендации по амбулаторному лечению:

После выписки из стационара пациент поступает под наблюдение врача-офтальмолога по месту жительства. Рекомендуется продление листка временной нетрудоспособности на весь период стихания воспалительных реакций в глазном яблоке до формирования полноценного хориоретинального атрофического очага вокруг опухоли, периода полной резорбции или стабилизации опухоли.

Впервые 2 недели после выписки из стационара пациентам рекомендуется следующий режим инстилляций:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты.

2. Антибиотики широкого спектра действия.

3. Мидриатики короткого спектра действия.

4. Бета-блокаторы по показанием под контролем ВГД.

5. Глюкокортикоиды по показаниям при ярко выраженном асептическом воспалении.

С целью профилактики постлучевого и асептического воспаления в оболочках глазного яблока и тканях орбиты показано назначение внутрь нестероидных противовоспалительных средств на 2–3 недели.

Следующие 2 недели рекомендуется продолжить режим инстилляций:

6. Нестероидные противовоспалительные средства.

7. Антибиотики широкого спектра действия.

8. Мидриатики короткого спектра действия.

9. Бета-блокаторы по показанием под контролем ВГД.

10. Глюкокортикоиды по показаниям при ярко выраженном асептическом воспалении.

Ретробульбарное назначение глюкокортикоидов короткого или пролонгированного действия производится по показаниям.

Нестероидные противовоспалительные препараты при возобновлении воспалительных явлений могут по показаниям назначаться курсами по 10 дней.

36.1.6.2.5. Лечение по стадиям.

Стадия I (T1a N0 M0) – производится транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия или брахитерапия в зависимости от локализации опухолевого процесса в хориоиде.

Стадия IIa (T1b–d N0 M0, T2a N0 M0) – при вовлечении цилиарного тела хориоидеи проводится брахитерапия. T1c–d – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока, T2a – при основании опухоли до 15 мм, без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза – брахитерапия.

Стадия IIb (T2b N0 M0, T3a N0 M0) – при основании опухоли до 15 мм, с вовлечением цилиарного тела – брахитерапия. При толщине опухоли от 3,5–7,5 мм и основании опухоли не более 15 мм, без вовлечения цилиарного тела и распространения вне глаза – брахитерапия. При толщине опухоли более 7,5 мм проводится комбинированное лечение или энуклеация глазного яблока.

Стадия IIIa (T2c–d N0 M0, T3b–c N0 M0, T4a N0 M0) – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока. При толщине опухоли от 3,5–7,5 мм и основании опухоли до 15 мм проводится брахитерапия. С вовлечением цилиарного тела и

без распространения за пределы глаза – брахитерапия. При толщине опухоли более 7,5 мм и основании более 15 мм проводится комбинированное лечение или энуклеация глазного яблока.

Стадия ШВ (T3d N0 M0, T4b–с N0 M0) – энуклеация глазного яблока и поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока.

Стадия ШС (T4d-e N0 M0) – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока.

Стадия IV (Любая T N1 M0, Любая T Любая N M1) – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты. Лимфодиссекция выполняется при наличии регионарных и отдаленных метастазов в лимфатических узлах. При этом стандартными хирургическими вмешательствами являются: классическая шейная лимфодиссекция (операция Крайла) или модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). При одиночном метастазе до 3 см в диаметре возможно выполнение селективной лимфодиссекции.

36.1.6.2.6. Наблюдение, сроки и объем обследования после проведенного лечения.

Диспансерное наблюдение у офтальмолога после проведения органосохраняющего лечения осуществляется:

1-й осмотр через 2 недели;

2-й осмотр через 1 мес.;

3-й осмотр и далее каждые 3 мес. до полной резорбции или стабилизации опухолевого процесса.

Пациенты с полной резорбцией опухоли наблюдаются у офтальмолога и онколога по месту жительства 3 раза в год.

Пациенты со стабилизацией опухолевого процесса наблюдаются у онкоофтальмолога 3 раза в год.

После проведения энуклеации и экзентерации пациенты наблюдаются по месту жительства у офтальмолога и онколога 1 раз каждые 3 месяца в течение 1-го года. В течение второго и третьего года после завершения лечения – 2 раза в год. С четвертого – 1 раз в год.

Методы обследования:

локальный осмотр при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – 1 раз в год.

36.2. Рак кожи век, включая спайку века (C44.1)

36.2.1. Основные статистические показатели C44.1 (без базалиомы)

Таблица 36.6

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	37	31
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,4	0,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	93,8	82,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	6,2	10,7
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	7,2
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	0

Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	0	0
Умерло от злокачественных новообразований	0	0
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0	0
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	0	0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	341	284
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	68,0	60,2

Диагноз плоскоклеточного рака кожи век устанавливается на данных анамнеза, клинической картины заболевания, распространенности опухолевого процесса, данных цитологического и морфологического исследований.

36.2.2. Анатомические области С44.1.

Кожа века
Орбикулярная мышца
Хрящевая пластина
Ресничный край
Интермаргинальное пространство
Спайка века
Слезная точка и каналы
Конъюнктура

36.2.3. Классификация ВОЗ (8-е изд., 2016) рака кожи век С44.1

Таблица 36.7

Классификация плоскоклеточного рака кожи век

Клинически	Определение стадии	pT
	Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена	Tx
T0	Нет данных о первичной опухоли	T0
Tis	Карцинома in situ	Tis
T1	Опухоль не более 10 мм при наибольшем измерении	T1
T1a	Не прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T1a
T1b	Врастание в толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T1b
T1c	Прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T1c
T2	Опухоль более 10 мм но менее 20 мм при наибольшем измерении	T2
T2a	Не прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T2a
T2b	Врастание в толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T2b
T2c	Прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T2c
T3	Опухоль более 20 мм, но менее 30 мм в наибольшем измерении	T3
T3a	Не прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T3a
T3b	Врастание в толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T3b
T3c	Прорастает толщу века (хрящевая пластина, ресничный край, интермаргинальное пространство. спайка века)	T3c
T4	Опухоль века любого размера, которая прорастает в прилежащие структуры	T4
T4a	Опухоль прорастает глазное яблоко и ткани орбиты	T4a
T4b	Опухоль распространяется на костные стенки орбиты 3ли прилежащие пазухи или вторгается в слезный мешок/носослезный канал или мозг	T4b
	Региональные лимфатические узлы	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	Nx

N0	Нет регионарного поражения лимфатических узлов	N0
N1	Метастаз в одном регионарном лимфатическом узле 3 см или менее в наибольшем измерении	N1
N2	Метастаз в одном регионарном лимфатическом узле более 3 см в наибольшем измерении или метастазы в билатеральных и/или контралатеральных лимфатических узлах	N2
	Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов	
M1	Отдаленные метастазы	M1

36.2.4. Гистологическая классификация рака кожи век (исключая базальноклеточную карциному).

Таблица 36.8

Гистологическая классификация С44.1¹

	Код
<i>Плоскоклеточные новообразования</i>	
Акантолитическая (аденоидная) плоскоклеточная карцинома	8075/3
Веретенчатая плоскоклеточная карцинома	8074/3
Веррукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/3
Болезнь Боуэна	8081/2
<i>Новообразования кожных придатков</i>	
Карцинома придатков кожи БДУ	8390/3
Аденокарцинома потовой железы	8400/3
Аденокарцинома сальной железы	8410/3
Аденокистозная карцинома	8200/3
Апокриновая аденокарцинома	8401/3

Примечания:

¹Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2012 г.

Таблица 36.9

Соотношение TNM и стадий опухолевого процесса

Клиническая				Патоморфологическая			
Стадия	T	N	M	Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0	I A	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	I B	T2a	N0	M0
IIA	T2b, T2c, T3	N0	M0	II	T2b, T2c, T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0		T4	N0	M0
IIIA	Любая T	N1	M0	III A	Любая T	N1	M0
IIIB	Любая T	N2	M0	III B	Любая T	N2	M0
IV	Любая T	Любая N	M1	IV	Любая T	Любая N	M1

36.2.5. Диагностика рака кожи века.

Необходимо производить осмотр и пальпацию тканей прилежащих к опухоли и к самому очагу поражения. По показаниям осуществляется осмотр в щелевой лампе. С помощью пальпации оценить регионарные лимфатические узлы (предушные, подчелюстные, шейные). Обязательным является:

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки;
УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов;
цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскобов на атипичные клетки из опухоли;

инцизионная (на Границе со здоровыми тканями) или эксцизионная (при небольших новообразованиях) биопсия опухоли производится при отсутствии убедительных данных клинического и цитологического исследования;

тонкоигольная аспирационная биопсия или биопсия с взятием лимфатического узла для морфологического исследования выполняется при наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов;

МСКТ И МРТ орбит, лицевого черепа и головного мозга показано при распространенности опухоли Т3а, Т3б, Т4.

Лабораторные исследования:

общий анализ крови (развернутый);

биохимический анализ крови;

общий анализ мочи;

ЭКГ.

36.2.6. Принципы лечения рака кожи век.

Выбор метода лечения рака кожи век зависит от локализации и распространенности опухолевого процесса, анатомического строения века и насколько близко опухоль расположена к оболочкам глазного яблока, спайкам век, конъюнктиве, слезоотводящему аппарату. Неправильно выбранный метод лечения может привести к нарушению функций глазного яблока и его придаточного аппарата, вплоть до потери органа зрения и развитию таких осложнений как обильная эпифора, эпителиит, ксероз роговицы, вторичная глаукома с болевым синдромом.

При распространенности опухолевого процесса Т1с, Т1 хирургический метод должен быть одним из основных, особенно у пациентов молодого трудоспособного возраста. При локализации рака кожи **in situ** в анатомически сложных зонах (слезные точки, слезные пути, спайки век) с целью сохранения косметического и функционального исхода лечения допустимо использовать электрохимиотерапию, криохирургический метод (с экранированием глазного яблока), короткофокусная рентгенотерапия. Показания к проведению лазерной деструкции опухоли, фотодинамической терапии должны быть четко определены, так как существует возможность возникновения осложнений (посттерапевтического Грубого рубцевания, облитерации слезных точек и каналцев, эктропионов разной степени выраженности) приводящих к упорной эпифоре и косметическому дефекту.

При Т2а, Т2б (опухоль от 10 мм до 20 мм) приоритетным является хирургический метод лечения, может быть использована внутритканевая лучевая терапия с внедрением интрастатов, короткофокусная рентгенотерапия, фотодинамическая терапия. В случаях разрушения хрящевой пластинки века опухолью предпочтение отдается хирургическому лечению, так как необходимо проведение реконструктивных операций. При наличии дефекта века и конъюнктивы, выражающегося в рубцовом укорочении века и свода конъюнктивы, гиперемии конъюнктивы, кератопатий, приводящих к упорной эпифоре, не смыканию век, светобоязни, наличию косметического дефекта показано проведение реконструктивно-восстановительных операций.

При распространенности опухолевого процесса Т3б и Т4 показано проведение лучевой терапии как основного метода лечения по радикальной программе, так и предоперационного курса лучевой терапии с последующим проведением хирургического лечения.

При распространенности рака века в ткани орбиты Т3а, Т3б, Т4 используется комбинированное лечение – на первом этапе предоперационная лучевая терапия, с последующим радикальным хирургическим лечением. По показаниям используется комплексное лечение с проведением химиолучевой терапии на первом этапе с последующим решением вопроса о проведении радикального хирургического лечения.

36.2.6.1. Хирургическое лечение.

При иссечении **высокодифференцированного** плоскоклеточного рака и базально-клеточного рака с хорошо визуализируемыми краями, когда диаметр опухоли не более 0,6 см возможен отступ от краев опухоли не менее 0,5 см. При размерах опухоли более 0,6 см и наличием нечеткого края отступ должен быть не менее 1 см. В блок удаляемых тканей включают опухоль с окружающей ее кожей, подкожно-жировой клетчаткой, а также все прилежащие измененные опухолью ткани.

При **инфильтративных** формах рака от клинически определяемого края опухоли отступают не менее 1,5–2,0 см. В случае вовлечения в опухолевый процесс подлежащих структур (тарзоорбитальная фасция, орбикулярная мышца, латеральная и медиальная спайки) последние резецируют. При сомнении в радикальности выполненного оперативного вмешательства при местно-распространенных опухолях выполняют срочное гистологическое исследование тканей краев и дна раневого дефекта. При образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов пластики:

местными тканями;

комбинированная пластика с использованием кожномышечных или кожножировых лоскутов (ротированных, смещенных). Восстановление пальпебральной конъюнктивы производится слизистой взятой со щеки, бульбарной конъюнктивы – амниотической оболочкой.

пластика перемещенными островковыми лоскутами на сосудистых ножках или свободными тканевыми лоскутами с использованием микрохирургической техники.

Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах. При этом стандартными хирургическими вмешательствами являются: классическая шейная лимфодиссекция (операция Крайла) или модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). При одиночном метастазе до 3 см в диаметре возможно выполнение селективной лимфодиссекции. При метастазах в околоушной слюнной железе возможно выполнение тотального или субтотального удаления околоушной слюнной железы с последующим облучением ложа опухоли (в дозе СОД 50–60 Гр).

36.2.6.2. Лечение рака кожи век по стадиям.

I А стадия (T1, T1a, T1b, T1c N0 M0)

Иссечение опухоли, с пластикой дефекта местными тканями, ротированными или смещенными кожно-жировыми лоскутами взятыми со лба или кожно-мышечными со здорового века. При наличии опухоли в краях отсечения, по данным окончательного гистологического исследования, может проводиться повторная операция. В случаях невозможности проведения повторного хирургического лечения проводится послеоперационная лучевая терапия.

При T1a возможно использование криодеструкции и лазерной деструкции опухоли. Лучевая терапия может быть представлена внутритканевой и/или короткофокусной рентгенотерапией. При базально-клеточном раке СОД 60 Гр и плоскоклеточном 70 Гр.

При T1b, T1c, T2a строго по показаниям может быть использована внутритканевая лучевая терапия.

I В стадия (T2, T2a N0 M0) хирургический метод лечения. Строго по показаниям может быть использована внутритканевая лучевая терапия.

II А стадия (T2b, T2c, T3 N0 M0) хирургический метод лечения, внутритканевая лучевая терапия строго по показаниям.

II В стадия (T4 N0 M0) может быть использован хирургический метод лечения, комбинированный метод лечения, включающий предоперационный курс дистанционной лучевой терапии СОД 50 Гр с последующим хирургическим лечением или полный курс ЛТ СОД 60 Гр при базально-клеточном раке и СОД 70 Гр при плоскоклеточном раке.

III А–В стадия (любая T N1–2 M0)

Лечение первичного очага: лучевой, хирургический, комбинированные методики. При регионарном метастазировании по показаниям проводятся различные виды лимфодиссекции, также может быть использована дистанционная лучевая терапия.

При распространении опухоли на ткани орбиты (по данным морфологического заключения) проводится послеоперационная лучевая терапия (СОД 60 Гр при базально-клеточном раке и СОД 70 Гр при плоскоклеточном) на ложе удаленной опухоли.

При локализации опухоли в мягких тканях орбиты показано проведение предоперационного курса лучевой терапии (СОД 50 Гр) с последующим хирургическим лечением (поднадкостничной экзентерацией тканей орбиты). При наличии в краях отсечения опухолевого роста проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр на ложе удаленной опухоли.

При отказе пациента от операции возможно проведение лучевой терапии по радикальной программе.

IV стадия (любая Т любая N M1)

Комбинированное лечение пациентов должно проводиться по индивидуальным программам с учетом расположения опухоли (могут использоваться хирургические методы, лучевая терапия, системная химиотерапия).

Хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики и регионарная лимфодиссекция. При множественных регионарных метастазах или конгломерате метастатически пораженных лимфатических узлов проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора (РОД 2 Гр, СОД 50–60 Гр).

При нерезектабельной опухоли или при отказе пациента от операции проводится ЛТ на первичный очаг (РОД 2 Гр, СОД 60–70 Гр). Через 2–3 недели после завершения лучевой терапии рассматривается вопрос о возможности хирургического удаления резидуальной опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики.

При регионарных метастазах в шейных лимфоузлах во всех случаях проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора (РОД 2 Гр, СОД 50–60 Гр).

При нерезектабельной первичной опухоли и/или регионарных метастазах проводится лучевая или одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м^2 со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Через 2–3 недели после завершения лучевой терапии или одновременной лучевой и химиотерапии рассматривается вопрос о возможности хирургического удаления резидуальной опухоли.

При лечении метастатических форм рака кожи век возможно проведение системной химиотерапии по схемам:

Схема 1:

цисплатин 50 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией 1 день;

метотрексат 40 мг/м^2 внутривенно струйно 1 день;

блеомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1 день.

Курс повторяется каждые 3 недели.

Схема 2:

цисплатин 75 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией 1 день;

фторурацил 750 мг/м^2 в сутки внутривенно или внутриартериально, 24-х часовая инфузия 1 день.

Рекомендовано проведение 2–4 курсов с интервалом 4 недели.

При возникновении рецидивов рака кожи век показаны как хирургические, так и комбинированные методы лечения.

36.2.6.3. Лучевая терапия.

Подготовка пациента к лучевой терапии требует оценки возможных последствий терапии при неправильно выбранных показаниях. При локализации опухоли у медиальной

или латеральной спайки век, при прилегании опухоли к слезной точке и слезным канальцам, слезному мешку, после проведения лучевой терапии могут развиваться необратимые постлучевые рубцовые изменения тканей, приводящие пациента к страданиям (упорная эпифора, гиперемия, болевой синдром, светобоязнь, птоз и др.)

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода по индивидуальной программе показана при лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи и с размерами опухоли до 2 см в диаметре.

При диаметре опухоли <2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 1–1,5 см в СОД 60–70 Гр (РОД 2,5–3 Гр). При диаметре опухоли \geq 2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 1,5–2 см в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) или 50–60 Гр (РОД 2,5 Гр).

Лучевое лечение применяется при T1–T2 в виде короткофокусной рентгенотерапии (РОД 3,5–4 Гр, при базалиоме изоэквивалентная СОД 60–65 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр). Альтернативным методом лучевой терапии рака кожи I ст. является контактная лучевая терапия РОД 3–5 Гр (2 фракции в день), изоэквивалентная СОД 60–70 Гр.

При T3–T4 используется электронотерапия, телегамматерапия, сочетанная лучевая терапия (с дополнительной контактной лучевой терапией). Преимущество имеет электронотерапия. Первые 4–7 фракций при РОД 4–5 Гр, затем по 2 Гр до СОД 70 Гр. Выбор энергии электронного пучка (5–15 МэВ) определяется толщиной опухоли.

При T3–T4 может использоваться сочетанная лучевая терапия (дистанционная и контактная), при этом СОД составляет соответственно 40–50 Гр и 20–30 Гр. Оценка эффекта облучения производится через 1–1,5 мес. При выявлении неполной резорбции опухоли выполняется ее хирургическое удаление или, при наличии противопоказаний к операции, проводится дополнительное облучение в дозе 20–30 Гр.

36.2.6.4. Наблюдение, сроки и объем обследования после проведенного лечения.

Диспансерное наблюдение у онколога и офтальмолога осуществляется:

1-й осмотр через 3 недели;

2-й осмотр через 2 мес.;

далее каждые 3 мес.

В течение второго и третьего года после завершения лечения – 2 раза в год. С четвертого – 1 раз в год.

Методы обследования:

локальный осмотр при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

УЗИ зон регионарного метастазирования 2 раза в год;

рентгенографическое исследование органов Грудной клетки – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – 1 раз в год.

ГЛАВА 37 РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С73)

На территории Республики Беларусь встречаются две этиопатогенетические формы рака щитовидной железы – спорадическая и радиогенная. Последняя из них обусловлена инкорпорацией изотопов йода, выделившихся в большом количестве вследствие Чернобыльской аварии («техногенный» рак), либо ассоциирована с последствиями наружного облучения по поводу злокачественных новообразований, не связанных со щитовидной железой («ятрогенный» или пост-терапевтический рак).

**Основные статистические показатели (С73 – щитовидная железа) по данным
Белорусского канцер-регистра**

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1 159	1 255
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	12,2	13,2
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	61,9	67,1
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	5,6	2,6
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	21,3	20,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,2	10,3
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	2,2	2,0
Умерло от злокачественных новообразований	52	43
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,5	0,5
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	4,1	3,8
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	16 470	20 172
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	68,3	72,9

Начиная с 2000 г. структура рака щитовидной железы остается практически неизменной: 95–97 % папиллярный рак и 2,5–3,0 % медуллярный рак.

Остальные формы тиреоидной карциномы наблюдаются в единичных случаях. Среди пациентов, страдающих папиллярным раком щитовидной железы, опухоли размером до 10 мм (микрокарциномы) выявляются в 54–57 % наблюдений. При папиллярном раке высокие показатели продолжительности жизни достигаются не только у пациентов с новообразованиями небольших размеров, но и в наблюдениях с местно-распространенным, локально-регионарным и диссеминированным процессом. Так, 25-летняя причинно-специфическая выживаемость этой формы карциномы в возрасте до 60 лет составляет около 95 %.

В противоположность выше сказанному, медиана времени жизни при анапластическом раке составляет всего 3–4 месяца. Наблюдаемая выживаемость у пациентов, страдающих медуллярным или плохо дифференцированным раком, сопоставима между собой и зависит от размера опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, местного распространения, возраста и наличия клинических симптомов заболевания. Следует также отметить, что ни наружное облучение, ни химиотерапия достоверно не влияют на продолжительность жизни пациентов, у которых диагностирован плохо дифференцированный или анапластический рак.

Соотношение заболеваемости/смертности для всех форм рака щитовидной железы без возрастных ограничений отображены на рисунке 37.1.

Показатели заболеваемости (incidence) и смертности (mortality) при раке щитовидной железы (:100 000) в период 1965-2015 гг.



Рисунок 37.1 – Рак щитовидной железы в РБ (заболеваемость и смертность) в период 1965–2015 гг.

37.1. Классификация рака щитовидной железы.

В щитовидной железе могут возникать различные по биологическим свойствам опухоли, развивающиеся преимущественно из клеток фолликулярного эпителия (табл. 37.2). Значительно реже встречаются опухоли другого происхождения.

Таблица 37.2

Гистологические варианты рака щитовидной железы

Рак	Варианты
Папиллярный рак (папиллярная аденокарцинома) 8260/3	Фолликулярный; макрофолликулярный; онкоцитарный; светлоклеточный; «мезонефроидный» (hobnail); диффузно-склеротический; высококлеточный; столбчатоклеточный; солидный; крибриформный (крибриформно-морулярный); папиллярный с фасцитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный с веретенклеточной и гигантоклеточной карциномой; папиллярный рак в комбинации с медуллярной карциномой; папиллярная микрокарцинома
Фолликулярный рак 8330/3	Микроинвазивный (только с инвазией капсулы или с инвазией капсулы и единичных кровеносных сосудов); макроинвазивный (без капсулы); ангиоинвазивный (более 4 мелких кровеносных сосудов в капсуле опухоли и/или инвазия крупных кровеносных сосудов за пределами капсулы опухоли). По клеточному составу может быть типичным, онкоцитарным или светлоклеточным, смешанным
Плохо дифференцированный рак 8337/3, 8332/3	Микроинвазивный; макроинвазивный; инсулярный; солидно-трабекулярный
Недифференцированный (анапластический) рак 8020/3	Веретенклеточный; гигантоклеточный; полиморфноклеточный; сквамозный

Рак, ассоциированный с пороками развития и плоскоклеточной метаплазией	Плоскоклеточный (8070/3), мукоэпидермоидный (8430/3), склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилами (8430/3), слизистый (8480/3), веретенноклеточный эпителиальная опухоль с тимической дифференцировкой (SETTLE, 8588/3), рак с тимической дифференцировкой (CASTLE, 8593/3)
Медуллярный рак 8345/3	Классический (с амилоидозом стромы, продукцией кальцитонина), атипичский (повышен уровень кальцитонина в крови, но в клетках опухоли кальцитонин не экспрессируется)
Смешанная медуллярно-фолликулярная карцинома (MMFCC) 8346/3	Клетки опухоли приблизительно в равной пропорции экспрессируют кальцитонин и тиреоглобулин

В практической деятельности необходимо руководствоваться данными о клинико-морфологических особенностях папиллярного рака щитовидной железы, который классифицируется по:

размеру: до 10 мм (микрокарцинома) и свыше 10 мм (≥ 11 мм)
макроскопической характеристике: узловые (моно- и мульти-) и диффузные
наличию капсулы: инкапсулированные/ полуинкапсулированные /растущие экспансивно инвазивные
архитектонике: мономорфные (папиллярные, фолликулярные, солидные/трабекулярные, крибриформные), смешанного строения (любые комбинации)
окраске цитоплазмы опухолевых клеток: оксифильные, светлые, типичные (цитоплазма не выражена)
ядерно-цитоплазматическому соотношению: типичные (крупные ядра овоидной или неправильной формы, цитоплазма плохо различима), высокие (объем оксифильной цитоплазмы в 2–3 раза превышает размер ядра, базальная локализация ядер), столбчатые (с субнуклеарной вакуолизацией, стратификация ядер), из клеток Гюртле, из клеток, имеющих форму обойного гвоздя («мезонефроидные»)

клиническому течению:

неагрессивные – инкапсулированный фолликулярный вариант (неинвазивная фолликулярная опухоль с клетками папиллярного рака – NIFTP), макрофолликулярный вариант, папиллярная микрокарцинома как случайная находка («инсиденталомы»), любые другие гистологические варианты интратиреоидного папиллярного рака без инвазии лимфатических/кровеносных сосудов (в том числе при отсутствии перитуморозных и/или интратиреоидных псаммомных телец), крибриформный (крибриформно-морулярный); **агрессивные/потенциально агрессивные**: любые варианты папиллярного рака с минимальным и/или видимым невооруженным взглядом экстраиреоидным распространением, диффузно-склеротический; высоко- или столбчатоклеточный; солидный; мезонефроидный, папиллярный с фасциитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный в сочетании с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный в сочетании с веретенноклеточной и/или гигантоклеточной карциномой

37.2. Диагностика.

37.2.1. Дооперационный диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, результатах УЗИ и тонкоигольной биопсии опухоли под контролем УЗИ. Помимо этого, к числу обязательных диагностических методов исследования относят рентгенографию органов Грудной клетки в двух проекциях с томографией шеи и средостения, а также ларингоскопию.

37.2.2. Среди клинических признаков злокачественности узла щитовидной железы учитываются **anamnestические** данные (контакт с источником облучения – лучевое лечение, проживание на территориях, подвергшихся радионуклидной контаминации, медуллярный или папиллярный рак у близких родственников, быстрый рост узла), **результаты объективного осмотра** (плотная консистенция опухоли, фиксация к окружающим тканям, шейная лимфаденопатия, дисфагия, паралич голосовых связок), а

также **УЗ-характеристики**. Существенную помощь в диагностике оказывает оценка состояния регионарных лимфатических узлов: их уплотнение и спаянность с окружающими тканями.

37.2.3. Результаты ультразвукового исследования с целью стратификации риска злокачественности и определения показаний к проведению ТАБ необходимо формулировать в соответствии с международной системой TIRADS (таблица 37.3).

Таблица 37.3

Интерпретация результатов ультразвукового исследования

Категория TIRADS	Значение	Риск развития рака	Тактика в отношении ТАБ
TIRADS 1:	патологии не выявлено	0 %	Не показана
TIRADS 2:	доброкачественное образование	0 %	Не показана
TIRADS 3:	вероятно доброкачественное образование	<5 %	Показана при размере узла ≥ 20 мм
TIRADS 4A:	неопределенный потенциал злокачественности	5–10 %	Показана при размере узла ≥ 10 мм
TIRADS 4B:	подозрительное к злокачественному процессу	10–80 %	Пунктируются все узлы вне зависимости от размера
TIRADS 5:	соответствует злокачественному процессу	>80 %	

37.2.4. Результаты цитологического исследования по материалу тонкоигольной биопсии необходимо формулировать в соответствии с международной терминологией:

Таблица 37.4

Результаты цитологического исследования

Диагноз	Значение	Риск развития рака
Бетесда 1	материала недостаточно для диагностики (материал не информативен по причине малого количества клеток в аспирате)	1–4 %
Бетесда-2	доброкачественная опухоль/опухолеподобное заболевание	0–3 %
Бетесда-3 AUS/FLUS	клеточная атипия неопределенного потенциала злокачественности (атипия, атипическая пролиферация фолликулярных клеток или клеток Гюртле/ фолликулярные пролифераты неопределенного злокачественного потенциала)	5–15 %
Бетесда-4 SFN/FN	подозрение на фолликулярную опухоль/опухоль из оксифильных ¹ клеток либо фолликулярная опухоль (опухоль из оксифильных клеток)	15–30 %
Бетесда-5 SFM	подозрение на рак (папиллярному, медуллярному и т.п.)	60–75 %
Бетесда-6	Рак (указать, по возможности, гистологическую форму).	

Примечание: оксифильная клетка также носит название онкоцит, клетка Ашкенази, клетка Гюртле.

37.2.5. При выявлении у пациента узлового образования щитовидной железы показано определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При обоснованном подозрении к медуллярной карциноме необходима оценка базального уровня кальцитонина крови, что по значимости превосходит результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

37.2.6. По индивидуальным показаниям производится эзофагография (эзофагоскопия), бронхоскопия, компьютерная (магнитно-резонансная) томография шеи и средостения, пункционная, трепанационная или эксцизионная биопсия увеличенных

лимфатических узлов шеи и образования в щитовидной железе, остеосцинтиграфия, сцинтиграфия щитовидной железы, рентгенография костей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ангиография, флебография.

37.2.7. При недостаточном для оценки количестве клеток ТАБ повторяют, исходя из клинической ситуации. Повторную биопсию в сроки до 3 месяцев необходимо проводить и в случаях диагностики опухоли неопределенного потенциала злокачественности (AUS/FLUS, FN/SFN, SPC или SMC), особенно, при наличии клинических и ультрасонографических признаков рака. Следует избегать ситуации, при которой окончательный диагноз устанавливается во время операции. В качестве дополнительных критериев для постановки диагноза могут быть использованы характеристики молекулярных маркеров (генетические мутации и перестройки): BRAF, TERT, RET/PTC, PAX8/PPAR γ .

37.2.8. Интраоперационная диагностика включает прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

37.2.9. Окончательный диагноз и распространение рака щитовидной железы устанавливается по результатам морфологического изучения удаленного препарата и может корректироваться с учетом сцинтиграфии тела с ^{131}I .

Молекулярно-генетическое тестирование мутаций в протоонкогене RET (5, 8, 10, 11, 13–16 экзоны) рекомендовано всем пациентам с впервые диагностированным медуллярным раком щитовидной железы (МРЦЖ) для своевременной диагностики наследственных синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН2А и МЭН2В). Проведение молекулярно-генетического тестирования мутаций в протоонкогене RET рекомендовано родственникам пациентов с установленным диагнозом множественных эндокринных неоплазий (МЭН) МЭН 2А/семейный МРЦЖ и МЭН 2В.

37.3. Наследственные опухолевые синдромы.

Наследственная предрасположенность характерна для МРЦЖ, составляя от 20 до 30 % всех выявленных случаев. Заболевание может проявляться самостоятельной патологией – семейная форма МРЦЖ, либо встречаться в составе наследственных синдромов МЭН: МЭН2А или МЭН2В (таблица 37.5). Реже речь может идти о наследственной природе заболевания при папиллярном и фолликулярном РЩЖ (в 3–7 % случаев). Данные формы опухолей также могут быть как изолированной патологией, так и являться составляющей ряда наследственных синдромов – Гарднера, Коудена, Пейтца-Егерса и др.

Таблица 37.5

Синдромы, ассоциированные с наследственным РЩЖ

Синдром	Ген	Основные клинические проявления
Наследственный медуллярный РЩЖ	RET	Медуллярный РЩЖ
МЭН 2А (синдром Сиппла)	RET	Медуллярный РЩЖ Феохромоцитома надпочечников Гиперплазия паращитовидных желез
МЭН 2В (синдром Горлина)	RET	Медуллярный РЩЖ Феохромоцитома надпочечников Нейрофиброматоз слизистых оболочек/ЖКТ Марфаноидные изменения тела Пороки развития скелета Поражение глаз
Синдром Гарднера	APC	Диффузный полипоз кишечника с развитием доброкачественных/злокачественных опухолей ЖКТ РЩЖ, крибриформный вариант Рак желчного пузыря/протоков Доброкачественные опухоли кожи/мягких тканей/костей (остеомы, фиброматоз и т.п.)

Синдром Коудена	PTEN	Множественные гамартомы ЖКТ РЩЖ Рак молочной железы Поражение кожи/слизистых оболочек Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы Макроцефалия/задержка умственного развития
Синдром Пейтца-Егерса	STK11	Гамартомы ЖКТ Меланиновая пигментация кожи/слизистых РЩЖ Злокачественные опухоли ЖКТ/органов репродуктивной системы/поджелудочной железы
Карни-комплекс	PRKARIA	Поражение кожи/слизистых оболочек (лентигоноз, миксомы, голубые и эпителиоидные невусы) Миксомы сердца Первичная пигментная нодулярная надпочечниковая дисплазия (ППННД) Сертолиомы Соматотропинома Опухоли молочной железы РЩЖ/множественный узловый зоб Псаммозные меланотические шванномы Остеохондромикомы

37.4. Классификация TNM (UICC, 8 редакция).

Классификация применима только для рака, диагноз которого должен быть подтвержден результатами морфологического исследования:

37.4.1. T¹- первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до (\leq) 20 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T1a – опухоль до (\leq) 10 мм в наибольшем измерении;

T1b – опухоль >10 мм, но <21 мм в наибольшем измерении;

T2 – опухоль от 21 до 40 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T3 – опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо опухоль любого размера с минимальным экстрагиреоидным распространением на претиреоидные мышцы – Грудино-подъязычную (sternohyoideus), Грудино-щитовидную (sternothyroideus), лопаточно-подъязычную (omohyoideus);

T3a – опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3b – опухоль любого размера с минимальным экстрагиреоидным распространением на претиреоидные мышцы – Грудино-подъязычную (sternohyoideus), Грудино-щитовидную (sternothyroideus), лопаточно-подъязычную (omohyoideus);

T4a – опухоль распространяется за пределы капсулы щитовидной железы с инвазией возвратного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожно-жировой клетчатки;

T4b – опухоль инфильтрирует предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или окружает сонную артерию.

Примечание:

¹ Категория рака in situ (pTis) при раке щитовидной железы не выделяется. Все категории T могут подразделяться на (s) – солитарный рак и (m) – многофокусный (больше одного опухолевого узла одинакового или разного гистологического строения в пределах одной нозологической формы рака). При сочетании двух и более органотипических карцином разных нозологических форм употребляется термин «первично-множественный рак». Анапластическая (недифференцированная) карцинома всегда соответствует категории T4.

37.4.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов; N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a – вовлечение лимфатических узлов уровня VI;

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, латеральных, ретрофарингеальных лимфатических узлов;

pTN – гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.

37.4.3. Регионарными считаются семь Групп лимфатических узлов, соответствующих семи уровням оттока лимфы:

I. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.

II. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).

III. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

IV. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).

V. Лимфатические узлы заднего треугольника шеи.

VI. Претрахеальные, паратрахеальные, преларингиальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.

VII. Верхние (upper/superior) медиастинальные лимфатические узлы.

Лимфатические узлы VI уровня носят название «центральные», лимфатические узлы II, III, IV, V уровней называются «латеральные».

37.4.4. M – отдаленные метастазы:

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются;

M1 – отдаленные метастазы установлены

37.4.5. Группировка рака щитовидной железы по стадиям, помимо категорий TNM, учитывает гистологическое строение опухоли и возраст пациентов. При первично-множественном раке (например, медулярном и папиллярном) каждая карцинома классифицируется отдельно (табл. 37.6).

Таблица 37.6

Группировка рака щитовидной железы по стадиям

Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов до 55 лет)			
Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1
Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов 55 лет и более)			
Стадия I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Стадия II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T4a	N0/N1	M0
Стадия IVa	T4b	N0/ N1	M0
Стадия IVb	Любая T	N0/ N1	M1
Медулярный рак			
Стадия I	T1a, T1b	N0	M0
Стадия II	T2, T3	N0	M0
Стадия III	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVa	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0/ N1	M0
Стадия IVb	T4b	N0/N1	M0
Стадия IVc	Любая T	N0/N1	M1
Анапластический (недифференцированный) рак			
Стадия IVa	T1, T2, T3a	N0	M0

Стадия IVb	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	N0/ N1	M0
Стадия IVc	Любая T	N0/ N1	M1

37.5. Лечение

Основной метод лечения пациентов состоит в выполнении оперативных вмешательств в

сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной или заместительной гормонотерапией левотироксином, а также дистанционной гамма-терапии и полихимиотерапии по индивидуальным показаниям. В большинстве наблюдений такой подход приводит к излечению пациентов.

37.5.1. Хирургическое лечение.

Показание к хирургическому лечению – морфологически верифицированный рак или обоснованное результатами ультрасонографии и ТАБ подозрение к этому заболеванию. Все операции по поводу рака щитовидной железы должны выполняться под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно. Выбор хирургического доступа осуществляется с учетом объема вмешательства и его возможных косметических последствий.

Хирургическое лечение **анапластического рака** щитовидной железы не целесообразно. После морфологической верификации дальнейшее лечение проводится с учетом распространенности опухолевого процесса.

При невозможности проведения радикального хирургического вмешательства иные варианты лечения определяются консилиумом.

Объем операции на щитовидной железе:

У пациентов с доказанным папиллярным, фолликулярным, медуллярным и плохо дифференцированным раком и распространением опухоли

T1-4N0-1M0-1 производится экстрафасциальная тиреоидэктомия.

При солитарной папиллярной микрокарциноме размером 5 мм и менее (T1aN0M0) допускается выполнение гемитиреоидэктомии. Возможен вариант видеоассистированной операции.

Объем операции на регионарных лимфатических узлах:

С учетом клинической и морфологической информации выполняется либо лечебное (при доказанном метастатическом поражении), либо профилактическое фасциально-фулярное удаление регионарных лимфатических узлов.

Классификация операций на регионарных лимфатических узлах.

Радикальная шейная диссекция (операция Крайла) показана при множественных метастазах в лимфатических узлах с вовлечением в опухолевый процесс внутренней яремной вены. В блок удаляемых тканей включают Грудино-ключично-сосцевидную мышцу, внутреннюю яремную вену, добавочный нерв, подчелюстную слюнную железу и нижний полюс околоушной слюнной железы, жировую клетчатку с лимфатическими узлами в пределах следующих Границ:

спереди – lamina superficialis fascia cervicalis,

сзади – lamina prevertebralis fascia cervicalis (оба фасциальных листка должны быть стенками удаленного препарата),

снизу – ключица,

латерально – край трапециевидной мышцы,

сверху – нижний полюс околоушной слюнной железы,

медиально – срединная линия шеи.

Модифицированная радикальная шейная диссекция. В классическом варианте при этой операции не иссекается внутренняя яремная вена, добавочный нерв и Грудино-ключично-сосцевидная мышца. Клетчатка и лимфатические узлы I – V уровней удаляются в пределах Границ, как при операции Крайла. Модифицированная шейная диссекция при раке щитовидной железы обладает такой же степенью радикальности, как операция

Крайла. Это вмешательство может выполняться на обеих сторонах шеи и обычно хорошо переносится пациентами.

Селективная шейная диссекция предполагает выборочное удаление одной или нескольких Групп лимфатических узлов. Принято выделять верхний, латеральный, заднелатеральный и передний варианты этой операции.

При верхней диссекции удалению подлежат лимфатические узлы I, II и III уровней. Операция включает иссечение клетчатки в подчелюстном и подбородочном треугольнике шеи, верхние и средние яремные лимфоузлы с фасцией, покрывающей медиальную и заднюю поверхность Грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Во время операции сохраняются внутренняя яремная вена и добавочный нерв.

Латеральная диссекция включает иссечение клетчатки с лимфатическими узлами II, III и IV уровней по ходу сосудисто-нервного пучка. Это вмешательство может выполняться с превентивной целью на обеих сторонах шеи.

Заднелатеральная диссекция включает объем латерального варианта с дополнительным удалением затылочных, постаурикулярных и добавочных лимфатических узлов.

Передняя (центральная по отношению к щитовидной железе) диссекция выполняется от подъязычной кости сверху до края рукоятки Грудины снизу. Латеральными Границами операции считаются сонные артерии. Данный вариант вмешательства следует выполнять с большой тщательностью, так как с жировой клетчаткой и лимфатическими узлами могут быть удалены паращитовидные железы, что приводит к постоянному гипопаратиреозу.

Медиастинальная лимфодиссекция. Данная методика предполагает вертикальную стернотомию до уровня середины тела Грудины, мобилизацию, удаление или частичную резекцию тимуса. Иссекается клетчатка переднего средостения, расположенная позади вилочковой железы на перикарде, вдоль плечеголовных сосудов, позади верхней полой вены. Удалению подлежат верхние паратрахеальные, верхние медиастинальные, трахеобронхиальные и подаортальные лимфатические узлы.

Расширенная шейная диссекция предполагает включение в блок удаляемых тканей лимфатических узлов и тканевых структур, которые не входят в стандартную радикальную диссекцию, например, подъязычный нерв, сонная артерия, лестничная мышца, ретрофарингеальные лимфоузлы.

Объем операции на регионарных лимфатических узлах при дифференцированном раке:

Центральную шейную лимфодиссекцию (уровень VI) проводят у всех пациентов вне зависимости от размеров первичного очага, гистологической структуры опухоли и состояния лимфатических узлов шеи.

Профилактическая селективная ипсилатеральная лимфодиссекция (уровни III и IV) показана при папиллярном раке щитовидной железы с распространением T1-4N0M0-1 и локализации опухолевого очага в одной доле.

При локализации рака в перешейке или на Границе с перешейком, в обеих долях щитовидной железы, а также при наличии метастазов в лимфатических узлах VI уровня (T1-4N0-1aM0-1) обязательно выполнение профилактической селективной билатеральной лимфодиссекции (уровни III и IV).

При наличии микрометастазов в лимфатических узлах клетчатки шеи III–IV уровней, выявленных по результатам послеоперационного морфологического исследования, дальнейшее определение лечебной тактики зависит от данных радиойоддиагностики. При накоплении радиофармпрепарата в оставшихся лимфатических узлах предпочтительно выполнение повторного хирургического вмешательства.

Радикальная или радикальная модифицированная лимфодиссекция (уровни I–VI) выполняется у пациентов с множественным метастатическим поражением латеральных глубоких лимфатических узлов шеи и при вовлечении в опухолевый процесс мышц шеи и

внутренней яремной вены (T1-4N1bM0-1). При этом профилактическая селективная лимфодиссекция (уровни III и IV) на контралатеральной стороне обязательна.

Объем операции на регионарных лимфатических узлах при медулярном или плохо дифференцированном раке:

При медулярном или плохо дифференцированном раке с распространением (T1-4 N0-1a M0), наряду с удалением лимфоузлов VI уровня, показано выполнение двусторонней латеральной селективной лимфодиссекции (уровни II, III и IV). В случае выявления метастазов в глубоких латеральных лимфатических узлах шеи требуется расширение объема операции до радикальной модифицированной лимфодиссекции (уровни I–VI) на стороне поражения с профилактической латеральной селективной лимфодиссекцией (уровни II, III и IV) на контралатеральной стороне.

Медиастинальную лимфодиссекцию применяют при наличии метастазов в лимфатических узлах VI–VII уровней. Возможен вариант видеоассистированной операции.

Нерадикальными считаются интракапсулярные операции и любые другие оперативные вмешательства, выполненные без фасциально-фулярного удаления регионарных лимфатических узлов шеи.

Если карцинома щитовидной железы выявлена морфологически только на послеоперационном этапе, пациенту показано повторное хирургическое вмешательство в радикальном объеме. Исключения допустимы:

При интратиреоидной неметастизирующей солитарной папиллярной микрокарциноме (T1aN0M0) с учетом отсутствия агрессивного варианта папиллярного рака, без инвазии лимфатических и/или кровеносных сосудов, и когда нет интратиреоидной диссеминации псаммомными тельцами.

При инкапсулированном фолликулярном варианте папиллярного рака (NIFTP), а также в случаях минимально инвазивного фолликулярного рака.

Профилактическая тиреоидэктомия.

Ведущим методом профилактики наследственного медулярного рака щитовидной железы на сегодняшний день остаются своевременные профилактические хирургические подходы. Генетический тест на точковые мутации протоонкогена *RET* следует проводить всем пациентам с впервые диагностированным медулярным раком щитовидной железы (МРЦЖ), а также родственникам (детям и взрослым) этих пациентов.

Основная цель профилактической тиреоидэктомии – предотвращение развития злокачественной опухоли и ее метастазирования. Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и повреждения возвратных гортанных нервов. Оптимальные сроки выполнения профилактической тиреоидэктомии определяются на основании статуса мутации *RET* (сведения о поврежденном кодоне), возраста пациента.

Профилактическая (превентивная) тиреоидэктомия **до 2 лет** рекомендуется при диагностировании синдрома МЭН-2В и на основании выявления мутаций в протоонкогене *RET*: в кодонах 883 или 918; комбинации гетерозигот V804M + E805K, V804M + Y806C или V804M + S904C.

Профилактическая (превентивная) тиреоидэктомия в возрасте **до 5 лет** рекомендуется: при диагностировании синдрома МЭН-2А или семейного МРЦЖ при выявлении мутаций в протоонкогене *RET* в кодонах 609, 611, 618, 620, 630, 634. Проведение профилактической тиреоидэктомии может быть отсрочено при выявлении мутаций в протоонкогене *RET* в кодонах 768, 790, 791, 804 и 891, но при этом требуется динамическое наблюдение за пациентом.

Ввиду сложности выполнения экстрафасциальной тиреоидэктомии у детей в раннем возрасте необходимо проводить такое лечение только в специализированном центре.

Обоснованных рекомендаций по проведению профилактического хирургического лечения рака щитовидной железы, развивающегося в составе других наследуемых заболеваний (папиллярный рак крибриформного строения при полипозе толстого

кишечника, синдромах Гарднера и Турко, фолликулярный рак при синдроме Каудена и комплексе Карни), пока не выработано. Тем не менее, при обнаружении в щитовидной железе папиллярного рака крибриформного (крибриформно-морулярного) строения пациента необходимо обследовать на наличие герминативной мутации гена *APC*. Ткань удаленной опухоли исследуется при помощи моноклональных антител APC, β -catenin, p53, пациенту рекомендуется выполнить колоноскопию и рентгенографию костей черепа, поскольку именно в этой части скелета чаще всего обнаруживается остеома.

37.6. Радиойодтерапия (терапия ^{131}I) в лечении рака щитовидной железы

Радиойодтерапия (РЙТ) относится к селективной лучевой терапии, обеспечивающей быстрое завершение абляции резидуальной тиреоидной ткани, своевременное диагностирование и эффективное лечение возможного метастатического процесса. Радиойодтерапия применяется после хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ). Обязательным условием для проведения данного вида терапии является способность патологического очага накапливать ^{131}I .

37.6.1. Показания к применению РЙТ:

абляция резидуальной ткани щитовидной железы;
абляция резидуальных карцином в ложе железы, лимфатических узлах и рецидивов рака щитовидной железы;
лечение отдаленных радиойодпозитивных метастазов.

37.6.2. Радиойодтерапия с профилактической целью (абляция остатков тиреоидной ткани) проводится пациентам, относящимся к промежуточной и высокой Группам риска возникновения рецидива (таблица 37.7).

Таблица 37.7

Стратификация пациентов всех возрастов по Группам риска рецидива

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Папиллярный рак: интратиреоидный рак, размер первичного очага T1-3N0M0; неагрессивный вариант гистологического строения, инкапсулированный фолликулярный рак T1-3 с инвазией капсулы опухоли либо единичных (≤ 4) кровеносных сосудов; отсутствие накопления радиофармпрепарата за пределами ложа щитовидной железы	Папиллярный рак: опухоли любого размера с минимальным экстраиреоидным распространением либо интратиреоидный рак размерами 1–4 см, агрессивный вариант гистологического строения; cN1 либо микрометастазы в лимфатических узлах шеи при cN0, либо макрометастазы без образования конгломератов; накопление радиофармпрепарата за пределами ложа щитовидной железы	Папиллярный и фолликулярный рак: макроскопическое прорастание за пределы капсулы щитовидной железы; N1 с образованием конгломератов; M1; фолликулярный рак с инвазией крупных кровеносных сосудов за пределами капсулы опухоли и/или более 4 фокусов инвазии кровеносных сосудов капсулы опухоли

37.6.3. Противопоказания к применению РЙТ:

беременность, лактация;
общее тяжелое состояние пациента, обусловленное основным и/или сопутствующими заболеваниями (индекс Карновского, менее 40);
гипо-, апластическое состояние костного мозга;
заболевания печени, почек (почечная, печеночная недостаточность);
острая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
туберкулез легких в активной фазе при наличии отдаленных метастазов в легких;
неконтролируемое поведение при психических заболеваниях;
инфекционные заболевания;
распад опухоли с угрозой кровотечения;
показатели крови: уровень: гемоглобина менее 80 г/дл, лейкоциты менее $3,0 \cdot 1000$ /микролитр и тромбоциты менее $100 \cdot 1000$ /микролитр, не купирующиеся медикаментозно.

37.6.3.1. Пациентам низкой Группы риска профилактические курсы радиойодтерапии не показаны.

37.6.3.2. Обязательные требования к применению данного метода лечения:

Объем предшествующей операции – тиреоидэктомия;

Уровень ТТГ в крови должен быть больше 25 мМЕ/л при отмене гормональной терапии (приема левотироксина) на 4 недели до введения ^{131}I или путем применения рекомбинантного человеческого ТТГ в соответствии с инструкцией по использованию;

Проведение радиойодтеста (непосредственно перед лечением ^{131}I).

37.6.3.3. При назначении первого профилактического (абляционного) курса радиойодтерапии, значения активности ^{131}I на курс определяются возрастом, массой тела пациента и результатом радиойодтеста.

37.6.3.3.1. Радиойодтест выполняется после введения диагностической активности 5,6–10МБ ^{131}I . Если через 24 часа в области шеи накапливается более 10 % радиофармпрепарата, то требуется обсуждение возможности повторного хирургического вмешательства. Для расчета активности ^{131}I для первого курса радиойодтерапии следует ориентироваться на данные таблицы 37.8.

Таблица 37.8

Расчет активности ^{131}I в ГБк на первый курс терапии в зависимости от результатов радиойодтеста

Процент накопления ^{131}I	Категория пациентов	
	Взрослые (ГБк)	Дети (МБк на кг массы тела)
<5 %	2–3	50
5–10 %	1–2	25
10–20 %	Не более 1	15

37.6.3.3.2. Радиойодтест с последующим первым профилактическим курсом радиойодтерапии проводится через 4 недели после проведенного хирургического лечения.

37.6.3.3.3. Повторные профилактические курсы лечения ^{131}I , для абляции резидуальной ткани, повторяются с периодичностью от 8 до 12 месяцев с последовательным повышением активности не менее чем на 30 % от предшествующего курса, но не более 5,5ГБк.

37.6.4. Радиойодтерапия резидуальных карцином в ложе железы, метастазов в регионарных лимфатических узлах, рецидивов и отдаленных метастазов начинается с введения при первом курсе лечения: для взрослых 3–4 ГБк, для детей (до 18 лет включительно) не менее 50 МБк на кг массы тела.

37.6.4.1. Повторные курсы радиойодтерапии с указанной целью осуществляются каждые 6–8 месяцев с последовательным увеличением активности на курс не менее чем на 30 %. Максимальная активность на введение для взрослых 7,5 ГБк и не более 100 МБк ^{131}I на кг массы тела для детей.

37.6.4.2. При достижении суммарной (кумулятивной) активности ^{131}I с терапевтической целью 37 ГБк для взрослых и 18 ГБк для детей проведение каждого последующего курса решается консилиумом, с регистрацией показателей: динамики картины включения ^{131}I в метастазах, рентгенологических данных о состоянии очагов поражения и легочной паренхимы, динамики уровня ТГ в гипотиреозе, показателей функции внешнего дыхания и общего анализа крови.

37.6.4.3. Изменение тактики, вводимых активностей, длительности между курсами, привлечение ДЛТ, ПХТ и средств, стимулирующих повышение дифференцировки опухолевых структур, осуществляется консилиумом индивидуально для каждого случая.

37.6.5. Перед каждым курсом радиойодтерапии проводится подготовка включающая: определение уровня ТТГ и ТГ в сыворотке крови; общие анализы крови и мочи; биохимический анализ крови с определением уровней белка, мочевины, билирубина,

кальция и фосфора; ультразвуковое исследование области шеи и региональных лимфатических узлов; рентгенографию органов Грудной клетки (1 раз в течении года); исследование функции внешнего дыхания; электрокардиографическое исследование; консультацию гинеколога (исключение беременности).

37.6.5.1. Дополнительные исследования у пациентов при наличии отдаленных метастазов: КТ или МРТ области поражения/зоны интереса; остеосцинтиграфия; по решению консилиума при снижении радиойодпозитивности патологических очагов проводятся ПЭТ/КТ, а при необходимости исследовать экспрессию рецепторов соматостатина в патологических очагах ОФЭКТ/КТ с Tectrotyd – Tc99m.

37.6.6. При отсутствии накопления ^{131}I в опухоли, регионарных и/или отдаленных метастазах радиойодтерапия не проводится.

37.6.7. Контроль за эффективностью радиойодтерапии обеспечивается:

1. Выполнением посттерапевтической сцинтиграфии всего тела с целью выявления очагов накопления ^{131}I в теле пациента. Исследование выполняется при достижении мощности экспозиционной дозы в 3 мкЗв в час на расстоянии 1 метра от пациента (3–8 день от введения радиофармпрепарата).

2. Оценкой изменений, выявленных при рентгенологическом и сонографическом исследовании органов и тканей;

3. Значениями уровня ТГ в сыворотке крови и динамикой их изменений.

37.6.7.1. Отсутствие на посттерапевтической сцинтиграмме признаков характерных для резидуальной ткани, рецидива опухоли или метастазов рака указывает на достижения эффекта и дальнейшие курсы радиойодтерапии не показаны. Таким пациентам показано проведение контрольной радиойоддиагностики с 300–400 МБк;

37.6.8. Контрольная радиойоддиагностика проводится пациентам у которых по результатам предшествующей радиойодтерапии достигнута абляция радиойодпозитивных патологических очагов. Выполняется сцинтиграфия всего тела через 24–48 часов от введения 300–400 МБк ^{131}I . Требования к подготовке и обследованию пациентов перед контрольной радиойоддиагностикой не отличаются от таковых перед курсами радиойодтерапии.

37.6.8.1. Первая радиойоддиагностика, не зависимо от возраста, выполняется пациентам: не имевших отдаленных метастазов через 24 месяца, с ранее диссеминированным процессом через 12 месяцев. При отсутствии радиойодпозитивных признаков рецидива последующие аналогичные исследования проводятся с интервалом 36 и 24 месяца соответственно.

37.6.8.2. При выявлении прогрессирования заболевания решение о проведении курсов радиойодтерапии принимает консилиум.

37.6.8.3. Отсутствие на сцинтиграммах радиойодпозитивных патологических включений указывает на ремиссию процесса. При отсутствии радиойодпозитивных включений в течении 10 лет после проведенного хирургического вмешательства дальнейшее проведение контрольных радиойоддиагностик не показано.

37.6.9. После проведения радиойодтерапии и радиойоддиагностики необходимо использовать методы контрацепции для предотвращения беременности: мужчинам в течении 6 месяцев, женщинам в течении 12 месяцев.

37.7. Дистанционная лучевая терапия.

Применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) ограничено в связи с низкой чувствительностью папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы к данному виду лечения. Применение ДЛТ оправдано наличием опухолевых очагов, не накапливающих радиоактивный йод и хирургически нерезектабельных. В качестве паллиативного лечения ДЛТ может быть применена при болевом синдроме (сдавлении трахеи, спинного мозга). Как дополнительный метод лечения ДЛТ используется при неоперабельных случаях плоскодифференцированного, медуллярного, анапластического рака.

37.8. Химиотерапия.

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном, фолликулярном и плоходифференцированном раке щитовидной железы.

37.8.1. Лечение местно-распространенного анапластического рака щитовидной железы:

Доксорубин 20 мг/м², еженедельно

Доксорубин 60 мг/м², 1 раз в 3 недели

Цисплатин 35 мг/м², еженедельно

Паклитаксел 30–60 мг/м², еженедельно

Комбинация: Паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC 2, еженедельно.

Предпочтительно использовать еженедельные режимы введения в сочетании с лучевой терапией.

37.8.2. Лечение метастатического анапластического рака щитовидной железы:

Монотерапия:

Доксорубин 20 мг/м², еженедельно

Доксорубин 60–75 мг/м², 1 раз в 3 недели

Паклитаксел 60–90 мг/м², еженедельно

Паклитаксел 60–90 мг/м², еженедельно

Паклитаксел 175–200 мг/м², 1 раз в 3 недели

Комбинированные режимы:

Паклитаксел 60–100 мг/м² + карбоплатин AUC 2, еженедельно

Паклитаксел 135–175 мг/м² + карбоплатин AUC 5–6, 1 раз в 3 недели

Доцетаксел 60 мг/м² + доксорубин 60 мг/м², 1 раз в 3 недели

37.8.3. Метастатический медулярный рак щитовидной железы:

Доксорубин, 5-FU, дакарбазин

При метастатическом поражении костей необходимо использование бисфосфонатов.

При радиойоднегативном дифференцированном раке щитовидной железы вопрос о применении мультикиназных ингибиторов решается индивидуально, консилиумом специалистов, на основании клинико-морфологических данных и результатов молекулярно-генетических исследований (таблица 37.9).

Таблица 37.9

Типичные ассоциации между молекулярно-генотипическими аномалиями и разновидностями рака щитовидной железы

Генетическая мутация	Морфологический вариант карциномы
<i>RET/PTC 1</i>	Классический и диффузно-склеротический варианты папиллярного рака (в том числе – наблюдения карцином, индуцированных радиацией)
<i>RET/PTC 3</i>	Солидный вариант папиллярного рака (в том числе наблюдения карцином, индуцированных радиацией)
<i>RAS, PAX8-PPARγ</i>	Фолликулярный рак, фолликулярный вариант папиллярного рака (преимущественно не инвазивный тип), плохо дифференцированный рак, анапластический рак
<i>ALK-fusions</i>	Плохо дифференцированный рак, анапластический рак
<i>BRAF V600E</i>	Преимущественно классический, оксифильноклеточный или высококлеточный папиллярный рак
<i>PI3K/AKT</i>	Фолликулярный рак, плохо дифференцированный рак, анапластический рак
<i>APC, beta-catenin</i>	Крибриформный (крибриформно-морулярный) вариант папиллярного рака
<i>TERT</i>	Папиллярный рак (часто встречается при высококлеточном и оксифильноклеточном вариантах), как правило, агрессивного клинического поведения, плохо дифференцированный рак, анапластический рак
<i>PTEN</i>	Плохо дифференцированный рак, анапластический рак

37.9. Супрессивная терапия левотироксином.

Применяется как компонент комплексного лечения пациентов с ДРЩЖ после хирургического лечения с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами экзогенного левотироксина. ТТГ – фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции этого гормона уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов.

Супрессивная терапия показана пациентам с доказанной опухолевой персистенцией ДРЩЖ. Целевое значение ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л при нормальных значениях св.Т4.

37.9.1. Супрессивная гормонотерапия показана при ДРЩЖ независимо от объема произведенной операции. Для достижения эффекта левотироксин назначается в следующих дозах:

- от 2,0 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;
- от 1,5 мкг на 1 кг массы у взрослых.

В последующем начальная доза препарата корректируется для достижения целевых уровней супрессии ТТГ.

37.9.2. Контроль ТТГ и коррекция дозы левотироксина должно осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после операции. В последующие сроки – не реже 2 раз в год.

37.9.3. Пациентам с высоким риском рецидива заболевания при проведении супрессивной терапии показан целевой уровень ТТГ не выше 0,1 мМЕ/л. При промежуточном риске 0,1–0,5 мМЕ/л, при низком риске допустимы уровни 0,5–2,0 мМЕ/л.

37.9.4. Продолжительность супрессивной терапии левотироксином устанавливается индивидуально: перевод пациентов с супрессивной на заместительную терапию левотироксином может быть произведен у пациентов из Группы низкого и промежуточного риска развития рецидива заболевания, если в течение 5 лет после окончания лечения не было прогрессирования заболевания.

37.10. Заместительная гормональная терапия.

Применяется у пациентов с карциномой щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза левотироксином в физиологических дозах.

37.10.1. Показания:

Пациентам с МРЩЖ: заместительная терапия левотироксином с целевым диапазоном уровня ТТГ в пределах от 0,5 до 2,0 мМЕ/л.

Пациентам с ДРЩЖ при наличии факторов клинического риска развития побочных эффектов супрессивной терапии левотироксином (пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями – нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, при риске или наличии транзиторных ишемических атак и инсультов, с сопутствующими заболеваниями (хроническая болезнь почек), постменопауза у женщин, андрогенный дефицит у мужчин, остеопороз;

37.10.2. При заместительной гормонотерапии уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,3–2,0 мМЕ/л.

Рекомендуемая доза: 1,5 мкг на кг веса для взрослых, 2 мкг на кг массы для детей. Контроль уровня ТТГ в крови – 1 раз в 6 месяцев.

Заместительная терапия у пациентов с карциномой щитовидной железы проводится пожизненно.

37.11. Наблюдение пациентов.

Начальная стратификация у пациентов, страдающих **папиллярным раком**, проводится на основании дооперационных данных, интраоперационной оценки (распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, резектабельность) и результатов послеоперационного морфологического, инструментальных и лабораторных исследований. Так, если уровень нестимулированного тиреоглобулина (ТГ) через 4–6 недель после полного удаления щитовидной железы не достигает 0,2 нг/мл, а уровень

ТТГ-стимулированного тиреоглобулина не превышает 2нг/мл, нет признаков активности ¹³¹I в ложе щитовидной железы и за его пределами, то такой пациент находится в состоянии **ремиссии**. При наличии тиреоглобулина в крови выше указанных значений и/или активности ¹³¹I в ложе щитовидной железы и за его пределами пациент не считается излеченным (**персистенция** заболевания, на фоне которой может произойти **прогрессирование** – обнаружение очагов опухоли во внутренних органах и костях скелета после завершения абляции остатков щитовидной железы). **Рецидивом** заболевания называется вновь обнаруженный (после всех исследований, результаты которых указывают на отсутствие опухоли в организме) опухолевый очаг (очаги), о возникновении которого свидетельствуют результаты инструментальных и лабораторных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия всего тела с использованием ¹³¹I).

Наиболее высокочувствительным методом динамического наблюдения является определение ТГ специфического высокочувствительного маркера ДРЩЖ. Присутствие в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) может стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. С диагностической точки зрения гораздо более значимым фактором является вираж АТ-ТГ. Нестимулированный уровень ТГ более 2,0 нг/мл является показанием к дальнейшему обследованию. Выявление виража АТ-ТГ после проведенного радикального лечения рассматривается как возможный показатель персистенции опухоли. Оптимальным для стимуляции ТГ является использование рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона гипофиза. О стойкой ремиссии (клиническом излечении) говорят при неопределяемых уровнях ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ.

Пациентам с **ДРЩЖ** после проведенного лечения определение ТТГ, ТГ, Т4 свободного и АТ-ТГ на фоне супрессивной или заместительной терапии, УЗИ-контроль органов шеи показаны каждые 6 мес. Рентген-контроль органов Грудной клетки 1 раз в год. Пациентам со стойкой ремиссией после 5 лет наблюдения выполняется контрольное обследование 1 раз в год.

Пациентам с **медуллярной** карциномой после тиреоидэктомии уровень опухолевых маркеров – кальцитонина и РЭА – необходимо исследовать каждые 3 мес. в первый год после операции и каждые 6 мес. в последующий период наблюдения. Основным критерием биохимической ремиссии считается базальный уровень кальцитонина менее 10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в два раза. Помимо исследования уровня кальцитонина, каждые 6 мес. пациентам необходимо выполнение УЗИ органов шеи, органов брюшной полости, рентген-контроль органов Грудной клетки, при необходимости КТ-исследование.

Наблюдение следует проводить в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении.

ГЛАВА 38

РАК ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Рак из невыявленного первичного очага – это морфологически подтвержденное злокачественное новообразование, происхождение которого не может быть установлено в ходе стандартного и дополнительного обследования. По данным Европейского общества медицинских онкологов к этой категории относится 3–5 % всех выявленных злокачественных новообразований.

Таблица 38.1

Основные статистические показатели (С79).

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	91	137
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	1,0	1,4

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	3,7	0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	96,3	100,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	80,7	78,8
Умерло от злокачественных новообразований	70	106
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,7	1,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	76,1	77,9
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	104	120
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	25,0	18,7

Данные о частоте данной патологии значительно разнятся в зависимости от источника информации, сообщается о заболеваемости от 2 % до 7,8 %.

Такое расхождение является, в первую очередь, следствием трудностей с регистрацией конкретного случая. Только в МКБ-10 имеется, помимо 5 отдельных диагнозов (С76 – С80) в разделе «Злокачественные новообразования», еще целый ряд подразделов, позволяющих регистрировать данную патологию (например, С48.2 при канцероматозе брюшины, С43.9 при метастазах меланомы из невыявленного первичного очага, а также целые рубрики вроде С26 «злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения» и С39 «злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов»). В ряде случаев регистрируется конкретная нозологическая форма с установлением T0 по классификации TNM (например, у женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов метастазами с наличием эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов при отсутствии определяемого опухолевого поражения собственно молочной железы)

В одной трети случаев первичный очаг проявляется в ходе течения болезни, еще в трети случаев – выявляется на вскрытии, в остальных случаях (оставшаяся треть) первоисточник так и не удается обнаружить. Возможные объяснения этому – инволюция или самоизлечение первичной опухоли, возможность возникновения рака из клеток, имеющих дизэмбриональное происхождение, а также возможность злокачественной трансформации циркулирующих клеток после попадания в орган-мишень.

Это деление на равные трети достаточно условно – в ряде публикаций сообщают о преобладании тех ситуаций, в которых диагноз устанавливается на секции (до 50 %).

Клинически, помимо отсутствия первичного очага, опухолевый процесс характеризуется ранней диссеминацией, агрессивностью течения и непредсказуемым характером метастазирования. Прогноз, как правило, неблагоприятен, медиана выживаемости составляет 6–9 месяцев. Системная химиотерапия в большинстве случаев малоэффективна и носит сугубо паллиативный характер, однако в ряде случаев клинические и морфологические характеристики опухоли позволяют проводить эффективное специальное лечение.

38.1. Диагностические мероприятия.

Целью обследования пациентов, страдающих раком из невыявленного первичного очага является не установление определенного диагноза любой ценой, а выделение тех пациентов, которым возможно проведение лечения с надеждой на излечение (речь идет в первую очередь о раке головы и шеи, лимфомах, экстрагонадных герминогенных опухолях, дифференцированным раке щитовидной железы), а также тех пациентах, для которых возможно проведение эффективной химио- и гормонотерапии (рак молочной и предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников).

Анамнез с учетом ранее выявленных опухолей, спонтанно регрессировавших опухолевидных образований, резецированных в ходе предшествующих операций органов и тканей.

Физикальное исследование (пальпация лимфатических узлов, осмотр кожи, обследование молочных желез, простаты, прямой кишки, яичек, ЛОР-осмотр, гинекологическое исследование).

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

КТ органов Грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.

ПЭТ-КТ в поиске первичной опухоли наиболее эффективен при поражении шейных лимфатических узлов; также ПЭТ-КТ обязателен в обследовании пациентов с единственным метастатическим образованием для определения возможности хирургического вмешательства в объеме R0. В остальных случаях целесообразность ПЭТ-КТ определяется исходя из клинической ситуации.

При наличии соответствующей клинической симптоматики необходимы эндоскопические исследования.

Дообследование необходимо и в ряде частных случаев. Следует выполнить маммографию при подозрении на метастазирующий рак молочной железы (например, у женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов, в этой ситуации целесообразно также определение рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани метастаза), в ряде случаев целесообразна МРТ молочной железы как наиболее эффективный метод диагностики

определить сывороточный ПСА у мужчин с подозрением на рак предстательной железы (например, при наличии метастазов в костях),

определить уровень сывороточного бета-хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина у молодых мужчин с недифференцированными злокачественными новообразованиями (особенно при локализации опухолевого процесса забрюшинно и/или в средостении) ввиду большой вероятности экстрагонадных герминогенных опухолей,

определить СА-125 у женщин с канцероматозом брюшины,

выполнить КТ органов головы и шеи при поражении шейных лимфоузлов плоскоклеточным раком, в случае, если первичную опухоль выявить не удастся – целесообразно выполнение ПЭТ-КТ как наиболее информативного исследования.

Особыми ситуациями в плане диагноза являются метастазы плоскоклеточного рака в шейных и паховых лимфатических узлах.

При поражении шейных лимфатических узлов (чаще поражаются лимфоузлы верхней и средней трети) необходимо тщательное эндоскопическое исследование ротоглотки, глотки, носоглотки, гортани и верхних отделов пищевода с биопсией всех подозрительных участков слизистой. Бронхоскопия показана тем пациентам, у которых метастазы плоскоклеточного рака локализуются в нижней трети шеи и в надключичных лимфатических узлах.

При метастазах плоскоклеточного рака в паховых лимфатических узлах у женщин необходимо тщательное гинекологическое исследование – прежде всего вульвы, влагалища и шейки матки; у мужчин – исследование полового члена. Также необходимо исследование аноректальной области, включая ректоскопию (аноскопию).

Одним из решающих моментов в определении тактики лечения рака из невыявленного первичного очага является морфологическое исследование (световая микроскопия). Необходимо помнить, что забор материала, производимый, как правило, из очевидно метастатического образования, должен быть достаточен не только для гистологического исследования, но и для дополнительных лабораторных тестов, в первую очередь – иммуногистохимического исследования, то есть речь должна идти как минимум о трепан-биопсии.

На этапе световой микроскопии злокачественные новообразования из невыявленного первичного очага подразделяются на пять Групп, что необходимо для дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

1. Высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома.

2. Низкодифференцированная аденокарцинома или низкодифференцированный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Недифференцированная злокачественная опухоль.
5. Рак с нейроэндокринной дифференцировкой

Иммуногистохимическое исследование необходимо прежде всего для недифференцированных злокачественных опухолей с целью исключить ряд потенциально курабельных заболеваний – прежде всего лимфомы и герминоклеточные опухоли (Табл. 38.2.).

В тех случаях, когда после световой микроскопии и иммуногистохимического исследования устанавливается диагноз саркомы, меланомы либо лимфомы лечение проводится в соответствии с рекомендациями для данных нозологических форм.

Таблица 38.2

Панель ИГХ при раке из невыявленного первичного очага

Тип опухоли	Цито-кератины	ER, PR	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB45	Хромогранин, NSE	ПСА	АФП, ХГЧ, PLAP	Виментин
Недифференцированная карцинома	+	+/-	-	-	-	+/-	-	-	-
Рак молочной железы	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Рак предстательной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Герминогенные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Лимфома	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Меланома	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Саркома	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нейроэндокринные опухоли	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Рак щитовидной железы	+	-	+	-	-	-	-	-	-

В случае положительной реакции с цитокератинами на втором этапе исследуются цито- и органоспецифические признаки. Ключевыми для дальнейшего поиска являются цитокератины СК7 и СК20. Их возможные сочетания (4 комбинации) позволяют выделить четыре Группы нозологий для дальнейшего диагностического поиска. Для каждой Группы существуют органоспецифические маркеры с большей или меньшей специфичностью указывающие на возможную первичную опухоль.

СК7-/СК20+. Такая комбинация цитокератинов более характерна для колоректального рака, карциномы из клеток Меркеля и аденокарциномы желудка. Для дальнейшего дифференциального диагноза могут быть использованы характерные для колоректального рака РЭА и CDX2 и свойственные карциноме Меркеля хромогранин и синаптофизин.

СК7+/СК20-. Наиболее распространенная Группа, включающая рак легкого, молочной железы, щитовидной железы, тела и шейки матки, рак поджелудочной железы, серозный рак яичников, мезотелиому (2/3 всех случаев), опухоли слюнных желез, холангиогенный рак и часть случаев рака желудка. Дальнейший дифференциальный диагноз также зачастую является «многоступенчатым». Так, окрашивание на ТТФ-1 в этой Группе характерно для рака легкого и рака щитовидной железы; при положительном результате следующим шагом является исследование на РЭА (вероятно позитивное окрашивание при раке легкого и негативное при раке щитовидной железы) и тиреоглобулин (негативен при раке легкого). Следует помнить, что при медуллярном раке щитовидной железы результат исследования на РЭА может быть позитивен, а недифференцированный анапластический рак щитовидной железы может не окрашиваться при исследовании на ТТФ-1. Позитивный рецепторный статус опухоли может быть при раке молочной железы, раке тела матки и раке яичников. Дополнительно

следует определить GCDFP и маммоглобин, позитивные при раке молочной железы, виментин, позитивный при раке тела матки, а также WT-1, позитивный при раке яичников. Необходимо помнить, что значительная часть случаев рака молочной железы рецептор-негативна, не говоря уже о раке эндометрия и раке яичников.

CK7+/CK20+. Включает опухоли, исходящие из уротелия, муцинозный рак яичников, а также часть случаев рака желудка, рака поджелудочной железы и холангиоцеллюлярного рака. Для уротелиальных опухолей характерно окрашивание на уротелин и тромбомодулин, для рака яичников – на WT-1, для рака поджелудочной железы PЭА, СА 19.9,

CK7-/CK20-. Сюда относятся плоскоклеточные раки, рак простаты, почечноклеточный и печеночноклеточный рак, герминогенные опухоли, а также часть случаев рака желудка. Для плоскоклеточных раков характерно позитивное окрашивание на p63 и цитокератин CK5, для рака простаты ПСА и PAP, для почечноклеточного рака виментин и CD10, для печеночноклеточного рака HerPar1. Для герминогенных опухолей определяют ХГГ, АФП, PLAP и CD30.

Необходимо отметить, что окончательный диагноз редко может быть выставлен только на основании иммуногистохимического исследования, ввиду того, что указанные маркеры не являются абсолютно специфичными для соответствующих типов опухоли. Тем не менее, эта информация крайне важна для выработки тактики лечения.

38.3. Лечение.

Самую многочисленную категорию составляют пациенты с аденогенным раком. Эта же категория в целом наименее благоприятна в прогностическом плане.

38.3.1. Аденокарцинома (высоко- или умереннодифференцированная).

Клинические характеристики:

обычно пациенты пожилого и старческого возраста
множественные области метастатического поражения
плохой исходный статус (общее состояние) на момент выявления заболевания
наиболее часто поражаются лимфатические узлы, печень, легкие и кости
на секции наиболее часто выявляется первичный рак легких или поджелудочной железы

плохой прогноз (медиана выживаемости 3–4 месяца).

Опухолевый процесс характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии с очень небольшим числом регрессий.

38.3.1.1. Клинически значимое исключение представляют опухоли с ИГХ-признаками колоректального рака.

Для пациентов с типичной клинической картиной метастазирования колоректального рака (метастазы в печени и в пределах брюшной полости) при морфологической картине, не исключающей опухоль нижних отделов ЖКТ, и соответствующих иммуногистохимических характеристиках (CK20⁺/CK7⁻) целесообразно проведение химиотерапии по тем же принципам, по которым проводится лечение метастатического колоректального рака.

Химиотерапия проводится по эмпирическим схемам, в основе выбора которых лежит представление о том, что наиболее вероятной первичной опухолью является рак легкого или органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто используются комбинации на основе препаратов платины (Табл. 38.3.)

Таблица 38.3

Эмпирические схемы химиотерапии при аденогенном раке

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день Карбоплатин AUC 5 в 1 день	3 недели
Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин 60–75 мг/м ² в 1 день Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1 и 8 дни	3 недели

Цисплатин + этопозид	Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день Этопозид 100 мг/м ² в 1–3 дни	3 недели
Капецитабин ± оксалиплатин	Капецитабин 2000 мг/м ² в 1–14 дни Оксалиплатин 85–130 мг/м ² в 1 день	3 недели
Гемцитабин + иринотекан	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1 и 8 дни Иринотекан 100 мг/м ² в 1 и 8 дни	3 недели

В ряде случаев возможно проведение химиотерапии второй линии. Умеренной эффективностью после комбинаций платины и таксанов обладают гемцитабин в монотерапии, комбинация гемцитабина и иринотекана, а также комбинация капецитабина и оксалиплатина.

В отношении длительности лечения и оценки его эффективности подходы стандартны – контрольные обследования в ходе лечения проводятся каждые 6–8 недель, лечение продолжается в течение 2 циклов после достижения максимального эффекта или до достижения непереносимой токсичности.

Отдельно рассматривается ряд клинических ситуаций, в которых можно ожидать значительно лучших результатов специального лечения:

38.3.1.2. Женщины с локальным поражением подмышечных лимфатических узлов.

Проводится лечение, аналогичное лечению второй стадии рака молочной железы. Адьювантная системная терапия проводится по тем же принципам, что и при раке молочной железы – и здесь важную роль играет определение гормональных рецепторов в ткани метастатических узлов.

38.3.1.3. Женщины с канцероматозом брюшины.

Часто гистологическая структура метастазов уже может косвенно указывать на рак яичников (например, серозная карцинома). Лечение проводится аналогично лечению распространенного рака яичников. Первым этапом выполняется циторедуктивная операция, после чего проводятся курсы комбинированной химиотерапии препаратами платины и таксанами – по схемам лечения эпителиального рака яичников. Для этой Группы пациенток целесообразно определить сывороточный СА-125, который (в тех случаях, когда показатели повышены) в дальнейшем может быть использован в качестве маркера.

38.3.1.4. Мужчины с метастатическим поражением костей.

Наиболее частой причиной метастазов в костях является рак предстательной железы. Значительную помощь в диагностике оказывает определение сывороточного ПСА, а также иммуногистохимическое исследование биоптата из метастатического очага на ПСА. У значительной части пациентов с таким поражением может быть достигнут длительный паллиативный эффект от гормональной терапии.

38.3.2. Пациенты с резектабельными опухолевыми образованиями.

При переносимости хирургического вмешательства этой категории показана резекция опухолевого образования/образований. Это относится в том числе и к метастазам в печени и головном мозгу. Необходимость послеоперационной лучевой терапии и химиотерапии определяется индивидуально.

38.3.3. Синдром экстрагонадного герминогенного рака.

Пациенты с локализацией опухолевого процесса в средостении или забрюшинно и/или повышенным содержанием сывороточного бета-хорионического гонадотропина или альфа-фетопротеина должны получать лечение в соответствии с тактикой лечения смешанных опухолей яичка с плохим прогнозом. Тактика применима в тех ситуациях, когда морфологическая структура опухоли не позволяет установить диагноз экстрагонадного герминогенного рака непосредственно.

38.3.4. Плоскоклеточный рак.

Плоскоклеточный рак составляет от 5 до 10 % всех случаев рака из невыявленного первичного очага. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов встречается наиболее часто, другой важной Группой являются пациенты с изолированным поражением паховых лимфатических узлов. Для обеих этих подгрупп необходимо

специфическое лечение, поскольку потенциально возможно достижение длительной выживаемости.

38.3.4.1. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов.

Пациенты с таким характером поражения должны получать лечение, аналогичное лечению плоскоклеточного рака ЛОР-органов. Параллельно проводимое химиолучевое лечение эффективнее, чем одно только локальное воздействие или последовательное применение химиотерапии и облучения. Дозы и техника лучевой терапии идентичны тем, что применяются при лечении рака ЛОР-органов.

38.3.4.2. Пациенты с изолированным поражением паховых лимфатических узлов.

В тех ситуациях, когда первичную опухоль не удалось выявить, показана лимфаденэктомия. Целесообразна последующая лучевая терапия, возможно с химиотерапией, включающей препараты платины.

В остальных случаях плоскоклеточного рака (имеющих большую распространенность) наиболее часто применяется системная химиотерапия, включающая цисплатин и 5-фторурацил (с возможным добавлением паклитаксела), но ее применение носит сугубо паллиативный характер.

Случаи диссеминированного опухолевого поражения плоскоклеточным раком относительно немногочисленны. Традиционно используемая при плоскоклеточных раках других локализаций комбинация цисплатина и 5-фторурацила в режиме длительной инфузии обнаружила определенную эффективность и при метастазах плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага. Возможно также использование комбинаций препаратов платины и таксанов, а также трехкомпонентных комбинаций, включающих препараты платины, таксаны и 5-фторурацил.

Таблица 38.4

Эмпирические схемы химиотерапии при плоскоклеточном раке

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день Карбоплатин AUC 5 в 1 день	3 недели
Паклитаксел + цисплатин + 5-фторурацил	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день (3 часа) Цисплатин 100 мг/м ² во 2 день 5-фторурацил 500 мг/м ² в течение 120 часов	3 недели

38.3.5. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома.

Эта подгруппа рака из невыявленного первичного очага стала выделяться в результате появления техники иммуногистохимических исследований и увеличиваться по мере совершенствования этих исследований. Этот момент является весьма важным, поскольку клиническое течение и тактика лечения этой патологии существенно отличаются от клиники и лечения более дифференцированных нейроэндокринных опухолей (например, карциноида).

Отличительной чертой этой категории рака является весьма высокая чувствительность к цисплатин-содержащей химиотерапии. Схемой выбора является комбинация цисплатин + этопозид.

38.3.6. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.

Для высокодифференцированных опухолей в первую очередь следует рассматривать возможности локальных методов лечения (хирургическое иссечение, химиоэмболизация, радиочастотная абляция). При наличии карциноидного синдрома – терапия октреотидом (предпочтение отдается формам пролонгированного действия). Химиотерапия значительно менее эффективна, чем при лечении нейроэндокринного рака. Могут быть использованы капецитабин, темозоломид, дакарбазин, оксалиплатин, 5-фторурацил, интерферон, однако эффективность подобного лечения весьма невелика.

38.3.7. Метастазы в головном мозгу.

От 8 до 10 % всех злокачественных новообразований проявляют себя метастазами в головном мозгу. Если в ходе обследования не удастся выявить первичную опухоль и нет внемозговых метастазов, доступных биопсии, необходимо получение биопсийного материала из метастаза в головном мозге. Необходимо срочное морфологическое исследование для подтверждения метастатического характера поражения. При небольшом числе метастазов (1–3) необходимо рассмотреть вопрос возможности их полного хирургического удаления с последующей лучевой терапией. При множественном поражении целесообразна как минимум стереотаксическая биопсия (возможность более обширного хирургического вмешательства рассматривается при наличии масс-эффекта). Далее следует оценить возможности лучевой терапии (стереотаксическая радиохирurgia, облучение всего головного мозга или сочетание этих методик).

ГЛАВА 39 ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (С81)

39.1. Основные статистические показатели (таблица 39.1).

Таблица 39.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	274	254
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	2,9	2,7
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	7,7	7,5
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	55,5	44,1
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	23,0	22,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	6,6	16,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	9,8	7,2
Умерло от злокачественных новообразований	81	61
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,9	0,6
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	31,0	22,2
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	4283	4530
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	72,6	75,8

39.2. Гистологическая классификация.

Диагноз должен быть установлен гистологически. Только конкретное описание диагностических клеток Березовского–Рид–Штернберга и клеток сопровождения позволяет считать диагноз бесспорным и окончательным. Не являются основанием для установления диагноза ни наличие характерной клинической картины, ни типичные данные рентгенологического исследования, ни предположительное гистологическое или цитологическое заключение. Первичная диагностика классической лимфомы Ходжкина предусматривает применение иммуногистохимической панели, включающей антитела к CD30, CD15, PAX5, CD20, EBV LMP1.

При необходимости дифференциальной диагностики классической лимфомы Ходжкина и опухолей с выраженным сходством гистологического строения, включая нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина, анапластическую крупноклеточную неходжкинскую лимфому, лимфоматоидный Гранулематоз,

медиастинальную В-крупноклеточную диффузную лимфому и В-крупноклеточную диффузную лимфому с обилием гистиоцитов и Т-лимфоцитов, основная панель может дополняться антителами к антигенам CD45, CD23, CD10, OCT-2, BOB-1, EMA, bcl-6, ALK, CD79a, CD3, MUM1, CD68, CD57 и т.д.

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза (классификация опухолей лимфоидной ткани ВОЗ, 2016 г.):

39.2.1. Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания [9659/3].

39.2.2. Классическая лимфома Ходжкина [9650/3]:

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание [9651/3];

классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз [9663/3];

классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная [9652/3];

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение [9653/3].

39.3. Клиническое стадирование.

Цель стадирования – распределение пациентов на Группы, требующие различной интенсивности лечения.

Клиническое стадирование основано на данных анамнеза, клинического обследования, биопсии и результатов обследования, полученных с помощью методов визуализации.

Для правильного стадирования необходимо различать лимфатическое (нодальное) и экстралимфатическое (экстранодальное) проявление болезни.

39.3.1. К лимфатическим структурам относятся:

лимфатические узлы;

Вальдейерово кольцо;

селезенка;

аппендикс;

вилочковая железа;

Пейеровы бляшки.

39.3.2. Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей, обозначается символом E.

39.3.3. Классификация по стадиям (TNM-классификация, 8-е издание) (таблица 39.2).

Таблица 39.2

Классификация по стадиям

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I) Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE).
Стадия II Стадия II Bulky	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE). Стадия II с наличием одного опухолевого образования размером более 10 см в наибольшем измерении или размером более трети поперечника Грудной клетки на уровне Th 5-6 по данным КТ.
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с поражением селезенки (IIIS).
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением лимфатических узлов по одну или обе стороны диафрагмы.

Симптомы А и Б.

Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся:

Необъяснимая потеря массы тела более чем на 10 % за последние 6 месяцев.

Необъяснимые подъемы температуры выше 38°C в течение 3 дней.

Профузные ночные поты.

39.4. Диагностические мероприятия.

Обычно необходимы следующие диагностические мероприятия:

детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации, «алкогольных» болей (появление болей в зонах поражения после приема даже небольшого количества алкоголя) и темпу роста лимфатических узлов.

тщательное пальпаторное обследование всех Групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, подколенных, бедренных, локтевых, затылочных), печени, селезенки.

осмотр ЛОР-врача (небные миндалины, носоглотка).

эксцизионная биопсия. Для исследования берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие Группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для начальной диагностики недостаточна.

УЗИ: всех Групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные; брюшной полости и таза с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов.

компьютерная томография шеи, Грудной клетки, брюшной полости и таза с болюсным внутривенным контрастным усилением.

ПЭТ/КТ шеи, Грудной клетки, брюшной полости и таза и/или МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) шеи, Грудной клетки, брюшной полости и таза.

группа крови и резус-фактор.

общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза).

анализ крови на наличие ВИЧ-инфекции, гепатита В и С.

функция внешнего дыхания (если предполагается применение блеоцина).

уровень гормонов щитовидной железы при поражении шейных лимфатических узлов и планировании облучения области шеи.

УЗИ сердца (определение фракции выброса левого желудочка)

тест на наличие беременности, если женщина находится в детородном возрасте.

При формулировке окончательного диагноза обязательно указываются стадия, морфологический вариант опухоли, перечисляются все зоны лимфатического поражения, зона массивного поражения (bulky disease), наличие или отсутствие В-симптомов, вовлечение селезенки и экстранодальных областей.

С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной контрацепции, а так же о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения (введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона). Так как химиотерапия и лучевая терапия потенциально могут привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждать вопрос о возможной криоконсервации спермы/яйцеклеток и хирургической транспозиции яичников из зоны планируемого облучения.

39.4.1. Факторы риска.

Наиболее значимыми факторами риска, определяющими прогноз болезни, являются:

1. СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А); ≥ 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б);

2. поражение 3 и более лимфатических областей (рисунок 39.1.).

3. массивное поражение средостения ($MTI \geq 0,33$, определяемый как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине Грудной клетки на уровне 5–6-го Грудных позвонков) или наличие увеличенных лимфатических узлов >10 см (bulky disease) при любой локализации.

4. экстранодальное поражение;

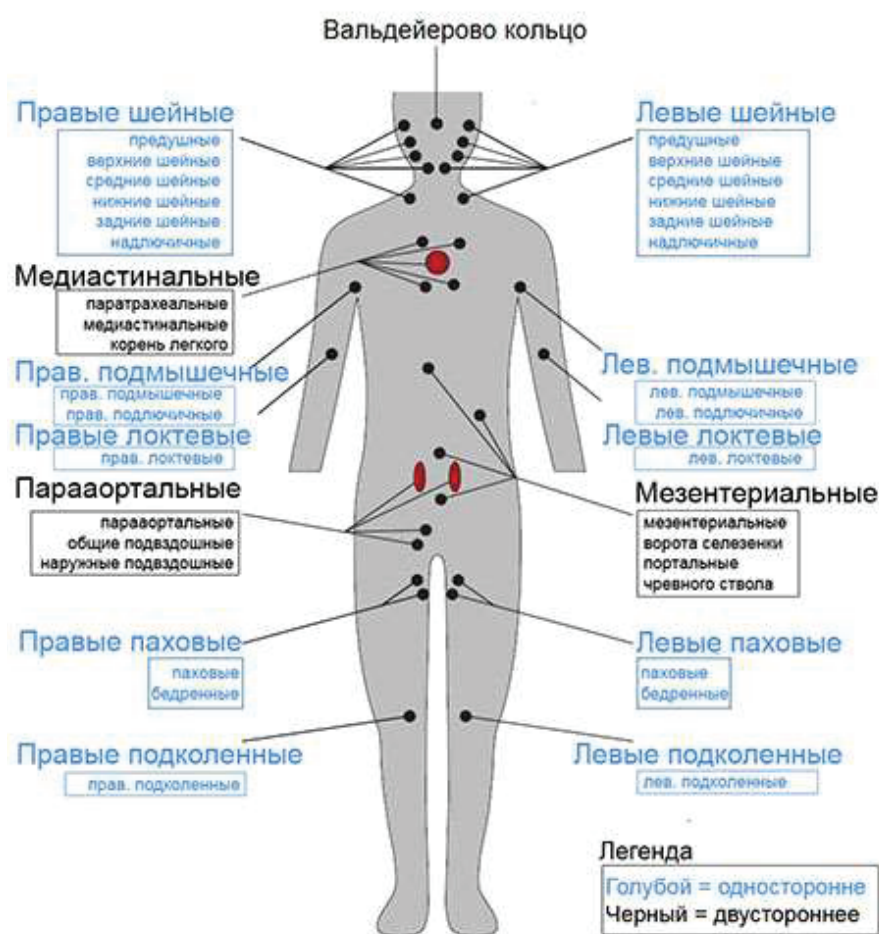


Рисунок 39.1 – Зоны (мелким шрифтом) для определения стадии лимфомы и области (крупным шрифтом) для определения прогностической Группы

39.5. Общие принципы лечения пациентов с лимфомой Ходжкина.

Лечение проводится с учетом стадии заболевания и факторов риска. Программы лечения классической лимфомы Ходжкина и варианта нодулярного типа лимфоидного преобладания отличаются.

Общие принципы лечения классической лимфомы Ходжкина.

Лечение пациентов классической лимфомой Ходжкина всегда начинается с химиотерапии. После 2 курсов с целью оценки эффекта и определения дальнейшей терапевтической практики выполняется ПЭТ/КТ.

Стандартным режимом химиотерапии для первичного лечения классической лимфомы Ходжкина является схема ABVD, при ее неэффективности – схема BEACOPP-esc.

39.5.1. Схема ABVD:

Доксорубин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин, дни 1-й и 15-й.

Блеомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин, дни 1-й и 15-й.

Винбластин 6 мг/м^2 внутривенно струйно, дни 1-й и 15-й.

Дакарбазин 375 мг/м^2 внутривенно в течение 15–30 мин, дни 1-й и 15-й.

Начало следующего курса на 29-й день после начала предшествующего курса лечения.

39.5.2. Схема BEACOPP-escalated:

Циклофосфамид 1250 мг/м² внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Доксорубин 35 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин, день 1-й.

Этопозид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й.

Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й.

Винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг).

Блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10–15 мин, день 8-й.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) подкожно в 8–14-й день.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

Применение Гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при использовании BEACOPP-esc. является обязательным, при использовании схемы ABVD – при необходимости. Применение эритропоэтина не показано. С целью коррекции анемии необходимо проводить гемотрансфузии.

После завершения химиотерапии у пациентов с ранними стадиями без факторов риска проводится облучение зон исходного поражения. У пациентов с распространенными стадиями и ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом облучаются либо зоны массивного исходного поражения, либо ПЭТ – позитивные зоны.

При необходимости применения лучевой терапии используются РОД в диапазоне 1,8–2,0 Гр, облучение проводится 5 раз в неделю, при определении объемов облучения используется концепция **IFRT (involved field radiation therapy – лучевая терапия исходно пораженных зон)** либо **ISRT (involved site radiation therapy – лучевая терапия исходно пораженных мест (очагов): лимфатических узлов и/или внутренних органов)**.

ISRT следует использовать только в том случае, когда при постановке диагноза и определении степени распространенности опухоли использовалась ПЭТ/КТ. При описании очагов опухолевого поражения должна быть четко указана анатомическая локализация очагов поражения, их количество и максимальные размеры в 3-х измерениях, а при необходимости – соотношение очагов поражения с близлежащими анатомическими структурами (например, с костями).

Объемы облучения при использовании ISRT:

GTV (gross tumor volume) – определяемый на основании клинических данных и данных инструментального исследования (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ и т.д.) объем очагов опухолевого поражения, диагностированный как до, так и после (при прогрессировании после ПХТ либо хирургического лечения) проведения ПХТ либо хирургического лечения.

CTV (clinical target volume)

а. При поражении лимфоузлов – GTV + 1 см в осевом направлении и 1–4 см в кранио-каудальном направлении вдоль путей лимфооттока. В случае расстояния между пораженными лимфоузлами <5 см их можно включать в 1 объем, если расстояние между пораженными лимфоузлами ≥5 см – следует использовать разные объемы облучения. При облучении медиастинальных лимфоузлов после окончания ПХТ Границы CTV не должны превышать боковые Границы средостения. Лимфоузлы корней легких при отсутствии их поражения в CTV не включаются.

б. При экстранодальном поражении – в большинстве случаев в CTV включается весь пораженный орган (например желудок, слюнная железа, щитовидная железа и т.д.). Для орбиты, молочной железы, мягких тканей, костей и локализованного облучения кожи после проведения ПХТ возможно включение в CTV части пораженного органа.

PTV (planning target volume) – CTV + 0,5 см, однако при поражении средостения или верхних отделов брюшной полости PTV может быть увеличен до 1,5–2 см в зависимости от смещения опухоли при дыхании.

При использовании IFRT в клинический объем облучения (CTV) включаются все исходно пораженные зоны.

Оценка эффекта лечения.

Оценку эффекта проводят по данным ПЭТ/КТ с использованием критериев Довиль. Эта пятибалльная шкала учитывает различия в накоплении радиоактивного фтора в различных участках тела: 1-нет накопления в ранее определяемых зонах поражения, 2-накопление в ранее определяемых зонах поражения \leq чем накопление в просвете дуги аорты, 3-накопление в ранее определяемой зоне поражения $>$ чем накопление в просвете дуги аорты, но \leq чем накопление в печени, 4 – накопление в ранее определяемой зоне поражения $>$ чем накопление в печени, 5-существенное увеличение накопления в ранее определяемых зонах поражения или появление ранее неопределяемых очагов гиперметаболизма.

39.6. Лечение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от стадии и факторов риска.

39.6.1. Лечение пациентов с ранними стадиями (I–II) без факторов риска.

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

при критерии Довиль 1–2 проводится еще 1 курс ABVD (суммарно до 3), затем лучевая терапия.

при критерии Довиль 3–4 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4) и лучевая терапия.

при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике. При негативном – подход, аналогичный критерию Довиль 3–4 (рисунок 39.2.).

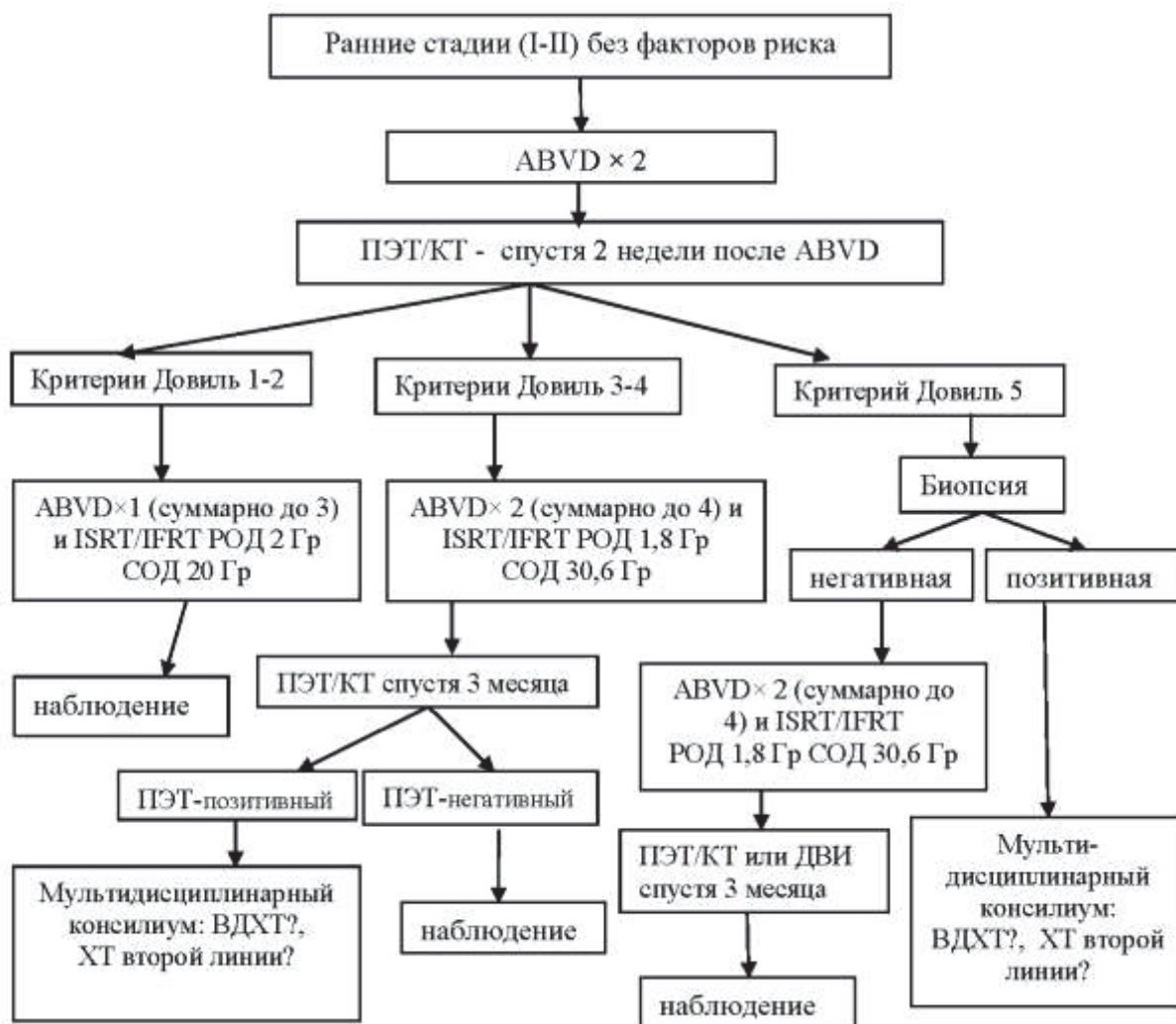


Рисунок 39.2 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) без факторов риска

39.6.2. Лечение пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 1 и/или 2 (СОЭ \geq 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А); \geq 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б) и/или поражение 3 и более лимфатических областей).

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме АВВД. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

при критерии Довиль 1–2 проводится еще 2 курса АВВД (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

при критерии Довиль 3–4 проводится еще 2 курса АВВД (суммарно до 4) или 2 курса ВЕАСОРР esc и лучевая терапия.

при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике. При негативном – 4 курса АВВД (суммарно до 6), затем лучевая терапия.

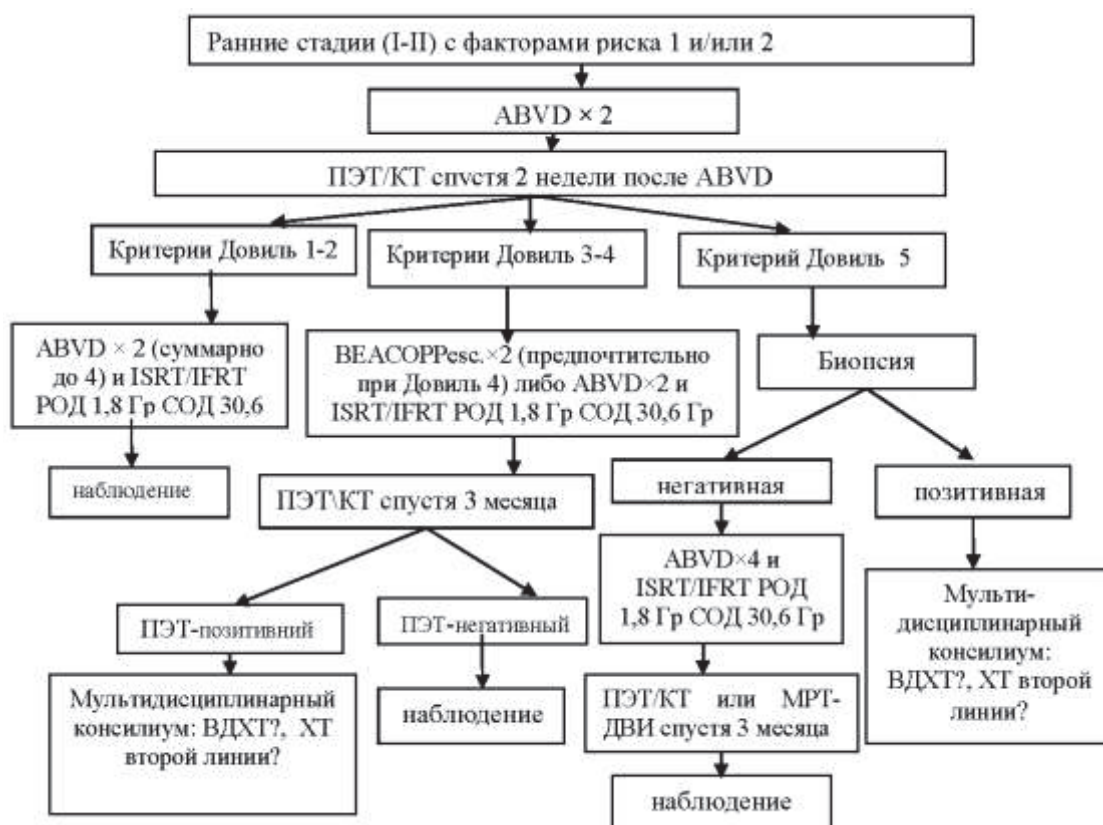


Рисунок 39.3 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 1 и/или 2

39.6.3. Лечение пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 3 и/или 4 (массивное поражение либо экстранодальное поражение).

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме АВВД. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

при критерии Довиль 1–2 проводится еще 2 курса АВВД (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

при критерии Довиль 3–4 пациентам проводится 2 курса ВЕАСОРР esc, или 2 курса АВВД (суммарно до 4) и лучевая терапия. Спустя 3 месяца выполняется ПЭТ/КТ. При негативном результате пациенты далее наблюдаются, при позитивном – мультидисциплинарным консилиумом решается вопрос о дальнейшей терапевтической тактике.

при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

При негативном – подход, аналогичный критерию Довиль 3–4 (рисунок 39.4).

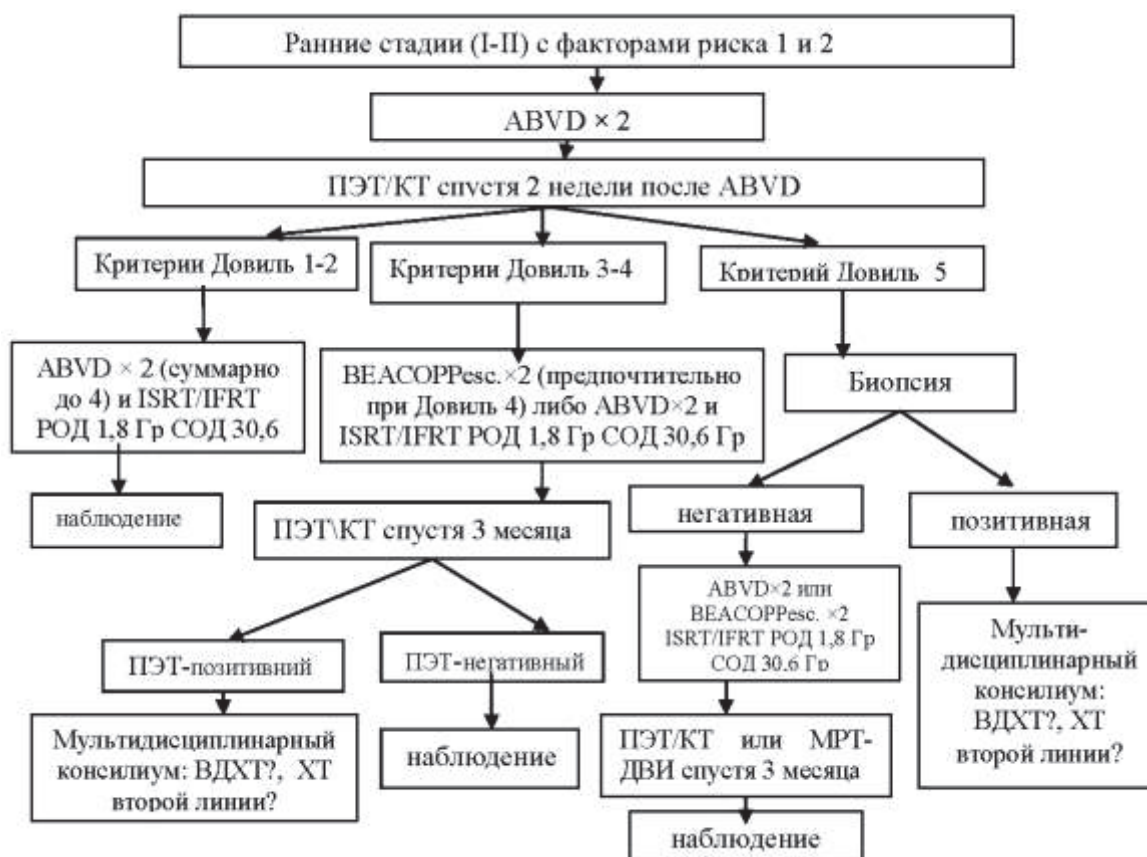


Рисунок 39.4 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 3 и 4

39.6.4. Лечение пациентов с распространенными стадиями (III–IV).

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

при критерии Довиль 1–3 проводится 4 курса ABVD (суммарно до 6). Далее проводится лучевая терапия на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения.

при критерии Довиль 4–5 проводится либо еще 2 курса ABVD (суммарно до 4) с ПЭТ/КТ рестадированием через 2 недели, либо переходят на режим BEACOPP esc. 4 курса также с ПЭТ/КТ рестадированием через 2 недели.

В первом случае (продолжение лечения по схеме ABVD):

если достигнут критерии Довиль 1–3, пациенты получают еще 2 таких курса (суммарно до 6) и лучевую терапию на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения.

если сохраняется критерии Довиль 4–5, пациентам выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум. При негативном результате биопсии – 2 курса ABVD (суммарно до 6) затем проводится лучевая терапия на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения.

Во втором случае (переход на режим BEACOPP esc.):

если достигнут критерии Довиль 1–3, пациенты получают лучевую терапию на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения.

если сохраняется критерии Довиль 4–5, пациентам выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум (рисунок 39.5). При негативном результате биопсии – лучевая терапия на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения (или на ПЭТ-положительные области). Лучшие результаты лечения у данной категории пациентов наблюдаются при использовании режима BEACOPP esc. Однако при выборе режима химиотерапии необходимо учитывать общее состояние пациента и риск возможных осложнений, т.е. провести точную оценку соотношения польза/вред.

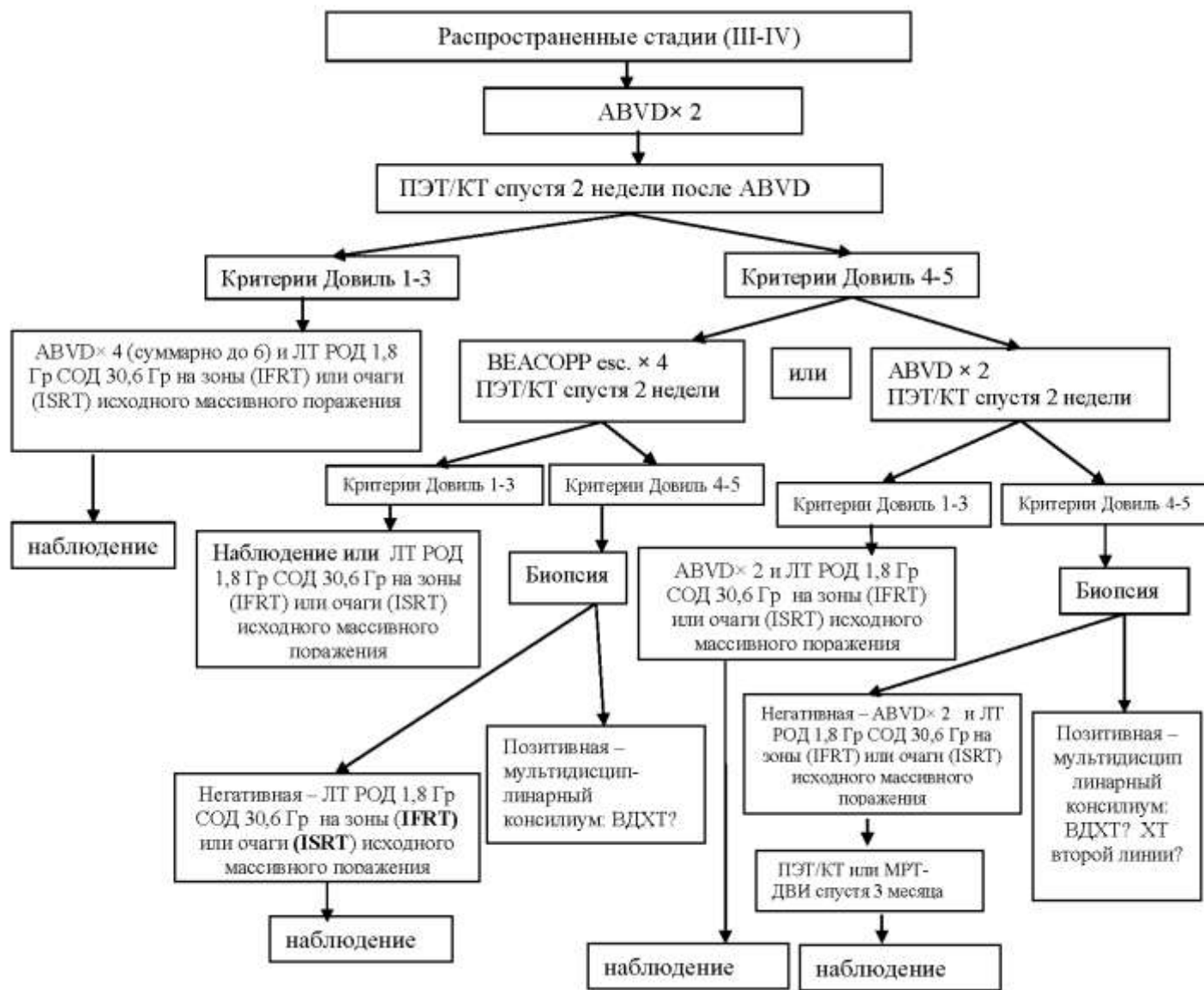


Рисунок 39.5 – Алгоритм лечения пациентов с распространенными стадиями (III–IV)

39.6.5. Лечение пациентов старше 65 лет.

Выбор тактики лечения пожилых пациентов должен проводиться с учетом переносимости самой терапии и сохранения качества жизни пациента.

В целом, терапевтический подход у пациентов без выраженных функциональных нарушений должен строиться соответственно распространенности опухолевого процесса и наличию факторов риска, как и у молодых пациентов. Для химиотерапии у этих пациентов предпочтителен режим ABVD, обладающий высокой эффективностью и приемлемой токсичностью. После 2 курсов, при необходимости продолжения химиотерапии до 6 курсов из режима ABVD исключают блеомицин (режим AVD). С целью снижения риска кардиологических осложнений в режиме ABVD возможна замена доксорубицина митоксантроном (доксорубицин $50 \text{ мг/м}^2 =$ митоксантрон 12 мг/м^2).

Лучевая терапия у пожилых пациентов может быть также методом выбора, если имеются противопоказания к химиотерапии.

У пациентов с выраженными функциональными нарушениями в качестве альтернативных режимов химиотерапии могут использоваться режимы CVPP, ChVPP, COPP/ABV.

39.6.5.1. Схема CVPP:

Циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й и 8-й.

Винбластин 6 мг/м^2 внутривенно, день 1-й и 8-й.

Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

39.6.5.2. Схема ChVPP:

Хлорамбуцил (лейкеран) 6 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Винбластин 6 мг/м^2 внутривенно, день 1-й и 8-й.

Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

39.6.5.3. Схема COPP/ABV:

Циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) внутривенно, день 1-й.

Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, день 1–7-й.

Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, день 1–14-й.

Доксорубицин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин, день 8-й.

Блеомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин, день 8-й.

Винбластин 6 мг/м^2 внутривенно струйно, день 8-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Варианты лечения соматически ослабленных пациентов должны обсуждаться индивидуально.

39.7. Лимфома Ходжкина и беременность.

При выявлении лимфомы Ходжкина во время беременности для стадирования предпочтительно использовать УЗИ (периферические лимфатические зоны, органы брюшной полости) и МРТ всего тела.

При бессимптомном течении болезни в первом триместре беременности пациентки наблюдаются. Начало лечения может быть отложено до начала второго триместра.

Режимом выбора для лечения лимфомы Ходжкина на фоне беременности в течение второго и третьего триместра является режим ABVD. Возможно так же использование винбластина и дакарбазина в режиме монотерапии. Применения более интенсивных режимов химиотерапии, таких как BEACOPP, нежелательно. За месяц до родоразрешения химиотерапия прекращается.

При диагностировании лимфомы Ходжкина в III или IV стадии болезни в первом триместре беременности, когда требуется срочное начало лечения, решается вопрос о прерывании беременности консилиумом врачей онкологов и акушеров-гинекологов. При

категорическом отказе от прерывания беременности пациенткой и наличии явных признаков прогрессирования болезни начинают химиотерапию винбластином в монорежиме до второго триместра.

Считается, что исход заболевания у беременных при своевременном начале лечения, такой же как и у небеременных.

39.8. Общие принципы лечения лимфомы Ходжкина с гистологическим вариантом нодулярный тип лимфоидного преобладания.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием является самостоятельным, редко встречающимся вариантом лимфомы Ходжкина. Характеризуется индолентным течением. В отличие от классической лимфомы Ходжкина В-лимфоциты при данном типе лимфомы Ходжкина интенсивно экспрессируют CD 20 рецепторы.

Стандартом лечения пациентов с IA стадией (без массивного поражения) с гистологическим вариантом нодулярный тип лимфоидного преобладания является лучевая терапия на вовлеченные зоны (IFRT) в РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр.

Более распространенные стадии требуют проведения химиотерапии. Стандартная тактика в настоящее время не определена. Подход к терапии с соблюдением принципов лечения классической лимфомы Ходжкина уступает место использованию ритуксимаб-содержащей химиотерапии с применением режимов R-CHOP либо R-CVP, однако доказательной базы в виде проспективных исследований еще нет.

При IB – IIA стадиях предпочтительно проведение 3 курсов химиотерапии по схеме R-CVP с последующим ПЭТ/КТ и определением дальнейшей тактики мультидисциплинарным консилиумом (продолжение химиотерапии, лучевая терапия либо наблюдение).

В остальных случаях показано проведение 6 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP либо R-CVP.

При рецидиве заболевания обязательно должна выполняться биопсия в связи с высоким риском трансформации в неходжкинскую лимфому.

39.9. Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина.

Установление рецидива требует проведения обследования как при первичной диагностике для определения распространенности рецидива. Необходимо также получить морфологическую верификацию.

В случае рецидива (либо неэффективности терапии первой линии) лимфомы Ходжкина у соматически компенсированных пациентов в возрасте до 60 лет в случае сохранения чувствительности к химиотерапии необходимо определить возможность проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток. Для этого пациент направляется в Республиканский центр трансплантации костного мозга.

В тех случаях, когда применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток невозможно (включая случаи отсутствия ответа на индукционную терапию), проводится химиотерапия по схемам лечения второй линии (терапия «спасения»).

Возможны и исключения – так, например, пациентам из Группы низкого риска с рецидивом болезни через несколько лет после первичного лечения, включавшего 2 цикла химиотерапии по схеме ABVD в комбинации с лучевой терапией, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP escalated.

Вопрос о применении лучевой терапии при лечении рецидивов решается индивидуально.

Пациенты старше 60 лет получают лечение по индивидуальным программам с учетом физического состояния и сопутствующих заболеваний.

При рецидиве болезни после аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов с сохранной химиочувствительностью

следует обсуждать вопрос о возможности проведения аллогенной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

У пациентов с прогрессированием классической лимфомы Ходжкина на фоне двух линий химиотерапии по поводу рецидивного/рефрактерного течения в тех случаях, когда невозможно проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток, мультидисциплинарным консилиумом онкологического учреждения может быть рассмотрена возможность проведения анти-CD30 терапии брентуксимаб ведотином.

Режимы химиотерапии второй линии:

39.9.1. Схема DHAP:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м² внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²) с постгидратацией.

Интервал между курсами 3–4 недели.

39.9.2. Схема IGEV

Ифосфамид 2000 мг/м² внутривенная 2-х часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни, 200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;

Винорельбин 20 мг/м² внутривенная 6–10 минутная инфузия в 1-й день;

Преднизолон 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3, 4-й дни;

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) дни 7–12.

Интервал между курсами 3 недели.

39.9.3. Схема ICE:

Ифосфамид 5000 мг/м² внутривенная инфузия во 2-й день с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия во 2,3-й дни, 200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Карбоплатин AUC 5 (но не более 800 мг) инфузия во 2-й день

Этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в 1, 2, 3-й дни

Интервал между курсами 3–4 недели.

39.10. Наблюдение, сроки и объем обследования.

После завершения лечения контрольное обследование пациентов проводится в следующие сроки:

анамнез, физикальное обследование и общий анализ крови – каждые три месяца на первом году, каждые шесть месяцев в течение последующих трех лет, затем один раз в год;

ПЭТ-КТ по завершении программы лечения выполняется через 3 месяца по окончании лучевой терапии и спустя 6 недель после завершения курсов ПХТ в тех случаях, когда при предыдущем исследовании не был достигнут полный метаболический ответ.

МСКТ исследование может быть назначено через 6, 12 и 24 месяца после завершения лечения или по показаниям;

исследование функции щитовидной железы у пациентов, которым проводилось облучение шеи – через 12 и 24 месяца, и в дальнейшем раз в пять лет;

при облучении лимфоколлекторов, расположенных выше диафрагмы, женщинам, в пременопаузальном периоде, особенно в возрасте до 25 лет – должен проводиться скрининг на индуцированный рак молочной железы клинически, а после 40–50 лет – выполняться маммография.

Необходимо учитывать то, что риск поздних осложнений химиолучевого лечения, наиболее серьезными из которых являются индуцированные злокачественные опухоли и сердечно-сосудистая патология, увеличивается с каждым годом наблюдения. Через 15 лет смертность от таких осложнений уже превышает смертность от собственно прогрессирования лимфомы Ходжкина. Поэтому в наблюдении за пациентами, завершившими программное лечение, обязательным является участие онколога, в зависимости от характера проведенной химиотерапии (количество и доза алкилирующих препаратов, суммарная доза доксорубицина и блеоцина) и зон облучения в индивидуальном порядке определяющего целесообразность скрининга определенных форм рака и функциональных нарушений со стороны легких и сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 40 НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (С82-С85)

40.1. Основные статистические показатели С82-С85(таблица 40.1).

Таблица 40.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	652	784
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	6,9	8,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	14,7	16,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	36,8	26,6
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	25,7	25,3
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,8	32,1
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	32,6	29,9
Умерло от злокачественных новообразований	320	345
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	3,4	3,6
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	49,3	43,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	3533	4427
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	53,6	54,4

40.2. Гистологическая классификация.

Диагноз заболевания устанавливается на основании морфологического исследования опухолевой ткани. Для гистологической диагностики рекомендуется проводить эксцизионную биопсию лимфоузла. На исследование берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие Группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для верификации диагноза у первичных пациентов недостаточна. Однако у пациентов, требующих немедленного лечения, допустимо на первом этапе руководствоваться результатами цитологического исследования.

Проводится гистологическое исследование и иммунофенотипирование опухоли, а также молекулярно-генетическое исследование. Иммунофенотипирование опухоли может проводиться с помощью проточной цитометрии или иммуногистохимических методов.

Преимуществом проточной цитометрии является возможность быстрого получения результата и оценка большого числа антигенов, недостаток метода – отсутствие корреляции с гистоархитектурой и клеточными характеристиками опухоли. Преимуществом иммуногистохимического исследования является возможность оценки экспрессии антигенов с учетом морфологических признаков, также иммуногистохимическое исследование позволяет работать с фиксированной и архивной тканью (из парафиновых блоков).

Для иммуногистохимического исследования (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD79A, CD138, CD246 (ALK), bcl-2, bcl-6, PAX5, EMA, cyclinD1, TdT, Ki 67, MPO, EBV, Fascin, granzymeB, Ig легких и тяжелых цепей.

Целью иммунофенотипирования является определение линейной принадлежности опухоли (В- или Т-клеточной) и наличие клональной рестрикции легких цепей В-клеточного рецептора (каппа или лямбда), а также уровня нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Этот метод исследования рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики НХЛ.

В настоящее время в клинической практике для характеристики вариантов НХЛ используется классификация ВОЗ 2016 года.

Назначение проведения иммуногистохимического исследования и количество используемых маркеров в каждой конкретной ситуации определяет морфолог и только на основании данных световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом результатов клинико-лабораторных исследований. В каждом конкретном случае нет необходимости использовать полный набор иммуногистохимических маркеров. Назначение молекулярно-генетического исследования также проводится морфологом, который интерпретирует полученные данные с результатами морфологии и иммунофенотипа и дает последующее заключение. Молекулярно-генетическое исследование выполняется только высококвалифицированными специалистами и может проводиться только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием. Иммунофенотипирование методом проточной цитометрии проводится с использованием периферической крови, костного мозга, нативного лимфатического узла и др. биологического материала в комплексной дифференциальной диагностики. Выбор маркеров в каждой конкретной ситуации определяет врач лабораторной диагностики с учетом результатов клинико-лабораторных исследований.

Адаптированная классификация неходжкинских лимфом согласно рекомендациям ВОЗ 2016 года (таблица 40.2).

Таблица 40.2

Адаптированная классификация неходжкинских лимфом

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы
Лимфомы из предшественников В-клеток: В-лимфобластная лимфома/лейкоз9811/3	Лимфомы из предшественников Т-клеток: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз9837/3
Лимфомы из зрелых В-клеток: Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов9823/3 Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз9823/1 В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз9833/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки9689/3 Волосатоклеточный лейкоз9940/3	Лимфомы из зрелых Т и НК-клеток: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз9834/3 Т-клеточный лейкоз из крупных зернистых лимфоцитов9831/3 Хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток9831/3 Агрессивный лейкоз из НК-клеток9948/3 Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома

Лимфоплазмочитарная лимфома9671/3	детства9724/3
Макроглобулинемия Вальденстрема9761/3	Осподобное лимфопролиферативное заболевание9725/1
Болезнь μ -тяжелых цепей9762/3	T-клеточная лимфома взрослых9827/3
Болезнь γ -тяжелых цепей9762/3	Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальный тип9719/3
Болезнь α -тяжелых цепей9762/3	T-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией9717/3
Плазмоклеточная миелома9732/3	Мономорфная эпителиотропная интестинальная T-клеточная лимфома9717/3
Солитарная плазмочитома кости9731/3	Индолентное T-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта9702/1
Внекостная плазмочитома9734/3	Гепатоспленическая T-клеточная лимфома9716/3
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (MALT-лимфома)9699/3	Подкожная паникулоподобная T-клеточная лимфома9708/3
Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла9699/3	Грибовидный микоз9700/3
Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста9699/3	Синдром Сезари9701/3
Фолликулярная лимфома9690/3	Первичные кожные CD30-позитивные T-клеточные лимфопролиферативные заболевания9718/3
Фолликулярное новообразование <i>in situ</i> 9695/1	Лимфоматоидный папулез9718/3
Фолликулярная лимфома, grade 1 9695/3	Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома9718/3
Фолликулярная лимфома, grade 2 9691/3	
Фолликулярная лимфома, grade39698/3	
Фолликулярная лимфома дуоденального типа9690/3	Первичная кожная gamma-deltaT-клеточная лимфома9726/3
Фолликулярная лимфома с транслокацией 1p369690/3	Первичная кожная агрессивная эпидермотропическая CD8-позитивная цитотоксическая T-клеточная лимфома9709/3
В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена IRF49698/3	Первичная кожная акральная CD8-позитивная T-клеточная лимфома9709/3
Педиатрического типа фолликулярная лимфома (у взрослых)9690/3	Первичная кожная CD4-позитивная мелко/среднеклеточное T-клеточное лимфопролиферативное заболевание9709/1
Первичная кожная центрофолликулярная лимфома 9597/3	Периферическая T-клеточная лимфома, неспецифическая9702/3
Лимфома из клеток мантийной зоны9673/3	Ангиоиммуобластная T-клеточная лимфома9705/3
Неоплазия из клеток мантийной зоны <i>in situ</i> 9673/1	Фолликулярная T-клеточная лимфома9702/3
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неуточненная9680/3	Нодальная периферическая T-клеточная лимфома9702/3
Вариант из В-клеток зародышевого центра9680/3	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная9714/3
Вариант из активированных В-клеток9680/3	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная9715/3
В-крупноклеточная лимфома, богатая T-клетками/гистиоцитами9688/3	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы9715/3
Первичная ДВККЛ центральной нервной системы9680/3	
Первичная ДВККЛ кожи нижних конечностей (legtype)9680/3	
EBV-позитивная ДВККЛ, неуточненная 9680/3	
ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением9680/3	
Лимфоматоидный Гранулематоз, grade 1-2 9766/1	
Лимфоматоидный Гранулематоз, grade3 9766/3	
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (тимуса)9679/3	

<p>Интравакулярная В-крупноклеточная лимфома9712/3</p> <p>ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома9737/3</p> <p>Плазмобластная лимфома9735/3</p> <p>Первичная экссудативная лимфома9678/3</p> <p><i>HHV8</i>-позитивная ДВККЛ, неуточненная9738/3</p> <p>Лимфома Беркитта9687/3</p> <p>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с перестройкой генов <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> (double/triplehit)9680/3</p> <p>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неуточненная9680/3</p> <p>В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина9596/3</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Таблица 40.3

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из малых (зрелых) В-лимфоцитов

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)				
Минимальный набор антител: CD5, CD10, CD23, BCL2, cyclinD1, BCL6, (CD11c+CD25, CD103)				
Экспрессия антигенов CD11c+, CD25, CD103 и определение клональности ¹				
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ²				
CD5+	CD23+	cyclin D1–	(t(11;14)–)хронический лимфоцитарный лейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов	делеция 17p делеция 11q делеция 13q
	CD23–	cyclin D1+	(t(11;14)+) лимфома из клеток мантийной зоны	реаранжировки BCL1 (CCND1)/IgH мутации гена IGHV ³ экспрессия SOX11 ³
		cyclin D1–	(t(11;14)–)хронический лимфоцитарный лейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов	делеция 11q делеция 17p делеция 13q
		cyclin D1– SOX11+	t(11;14)–) лимфома из клеток мантийной зоны ⁴	экспрессия SOX11 реаранжировки CCND2
CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2+	(t(14;18)+) фолликулярная лимфома ⁵	реаранжировка IgH/BCL2
			фолликулярная лимфома с транслокацией 1p36	делеция 1p36
		BCL6+ BCL2–	(t(14;18)–) педиатрического типа фолликулярная лимфома	реаранжировка IgH/BCL2–
	CD10–	CD103+ CD25+ CD11c+	волосатоклеточный лейкоз	мутации гена BRAF/ мутации гена MAP2K1
		CD103– цитопл. Ig–	морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмощитоидность) клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	лимфома из клеток маргинальной зоны ⁶
				псевдофолликулярный тип строения клинические признаки (поражение костного мозга)
CD103– цитопл. Ig+	морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмощитоидность) клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	лимфо-плазмощитарная лимфома	мутация L265P гена MYD88+ мутации гена CXCR4	

				лимфома из клеток маргинальной зоны	мутация L265P гена MYD88 ⁷
Примечания:					
¹ – определение экспрессии антигенов CD11c+, CD25, CD103, моноклональной пролиферации лимфоцитов с фенотипом CD19+, CD5+, CD23+, CD79+, CD20+ и рестрикции легких цепей иммуноглобулинов проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); дифференциальным критерием В-ХЛЛ является моноклональный В-клеточный лимфоцитоз >5000 в 1 мкл крови; ² – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани; ³ – наличие мутаций гена IGHV и отсутствие экспрессии белка SOX11 ассоциированы с индолентным течением заболевания; ⁴ – лимфома из клеток мантийной зоны в редких случаях может иметь профиль (cyclin D1–, t(11;14)–), диагноз устанавливается только после консультации с экспертами; ⁵ – профиль (BCL2+, t(14;18)+) отмечается только в 85 % фолликулярных лимфом; ⁶ – необходимым является определение антител к HBV/HCV ⁷ – мутация L265P гена MYD88 выявляется в 21 % лимфом из клеток маргинальной зоны					

Таблица 40.4

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из средних В-лимфоцитов

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)					
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL2, BCL6, cyclinD1, IRF4/MUM1, Ki67					
Экспрессия В-клеточных антигенов и определение клональности ¹					
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ²					
CD5+	cyclin D1+	бластоидная лимфома из клеток мантийной зоны			
		cyclin D1–	BCL6+/- IRF4/MUM1+/-	CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная хронический лимфоцитарный лейкоз с увеличенным количеством пролимфоцитов	
			BCL6– IRF4/MUM1–	лимфома из клеток мантийной зоны	
CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2– Ki67-95 %	реаранжировки MYC+ BCL2– BCL6–	лимфома Беркитта	мутации гена TCF3 мутации гена ID3 антитела к HBV
		BCL6+ BCL2+	реаранжировки MYC+ BCL2+	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками MYC и BCL2 и/или BCL6	double-hit
			реаранжировки MYC+ BCL2+ BCL6+		triple-hit
	CD10–	BCL6+ BCL2– IRF4/MUM1– Ki67>90 %	реаранжировки MYC+ BCL2– BCL6–	лимфома Беркитта?	мутации гена TCF3 мутации гена ID3
		BCL6+/- BCL2+ IRF4/MUM1+/- Ki67 60–90 %	реаранжировки MYC+ BCL2+	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками MYC и BCL2 и/или BCL6	double-hit
			реаранжировки MYC+ BCL2+ BCL6+		triple-hit
Примечание: ¹ – определение моноклональной пролиферации и фенотипа лимфоцитов, рестрикции легких цепей иммуноглобулинов проводится методом проточной цитометрии,					

материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат);
² – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани.

Таблица 40.5

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из крупных В-лимфоцитов

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)			
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL6, IRF4/MUM1, cyclin D1, ALK, CD30, CD15, CD138, Ig			
Экспрессия В-клеточных антигенов и определение клональности ¹			
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ²			
CD5+	cyclin D1+	плеоморфная лимфома из клеток мантийной зоны	
	cyclin D1-	CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная	
CD5-	CD10+	IRF4/MUM1+	В-крупноклеточная лимфома с перестройкой IRF4
		BCL6+ IRF4/MUM1-	диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная, из В-клеток зародышевого центра
	CD10-	BCL6+ IRF4/MUM1-	диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная, из В-клеток зародышевого центра
		BCL6+/- IRF4/MUM1+	диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная, тип из активированных В-клеток
Примечание:		¹ – моноклональная пролиферация и фенотип лимфоцитов, рестрикция легких цепей иммуноглобулинов определяются методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ² – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани.	

Таблица 40.6

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из активированных В-лимфоцитов

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)				
Рекомендуемый набор антител: CD20, PAX5, CD138, Ig легких и тяжелых цепей, ALK, CD30, CD15, EBV				
Экспрессия В-клеточных антигенов и определение клональности ¹				
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ²				
CD20+ (PAX5+)	EBER-	CD30-	В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-лимфоцитами/ гистиоцитами (может быть BCL6+, IRF4/MUM1-)	
			диффузная В-крупноклеточная не из В-клеток зародышевого центра	
		CD30+	первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (может быть BCL6+, IRF4/MUM1-)	
			морфология, промежуточная с лимфомой Ходжкина	CD15- первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома CD15+ В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина
	EBER+	пожилой возраст или иммунодефицитное состояние		EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома
		экстранодальная локализация, ангиоцентрическое строение, обилие Т-лимфоцитов		лимфоматоидный Гранулематоз
		хроническое воспаление		диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
	EBER- HHV8+	HHV8-позитивная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная ³ (IgM lambda+)		

CD20– (PAX5–) IRF4/ MUM1+	CD138+/-	EBV+/- HHV8–	плазмобластная лимфома	реаранжировки MYC
		EBV+/- HHV8+	первичная экссудативная лимфома (CD30+)	
		EBV– ALK+	ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома (EMA+ ; IgA lambda +)	
		ALK– EBV– HHV8–	анапластическая/плазмобластная миелома/плазмочитома (IgG/Akappa+/lambda+)	
Примечание: ¹ – моноклональная пролиферация лимфоцитов и рестрикция легких цепей иммуноглобулинов определяется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ² – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани; ³ –необходимым является определение антител к HBV/HCV и количественное определение ДНК EBV				

Таблица 40.7

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом кожной локализации

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20, PAX5)				
Рекомендуемый набор антител: CD10, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1, маркеры ФДК ¹ (CD21/23)				
Экспрессия В-клеточных антигенов и определение клональности ²				
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ³				
CD10+	Первичная кожная фолликулярная лимфома			
CD10–	BCL2–	BCL6+ IRF4/MUM1– (ФДК+/-) мелкие/средние/крупные клетки	первичная кожная центрофолликулярная лимфома (диффузное строение)	
		BCL6– IRF4/MUM1+/- (ФДК+) мелкие/средние клетки	первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны	
	BCL2+	BCL6+/- IRF4/MUM1+ (ФДК–) крупные круглые клетки	первичная кожная В-клеточная диффузная крупноклеточная лимфома нижних конечностей (legtype)	
		BCL6– IRF4/MUM1+/- (ФДК+) мелкие/средние клетки	первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны	
		BCL6+ IRF4/MUM1– (ФДК+, фолликулярное строение) мелкие/средние/крупные клетки	первичная кожная центрофолликулярная лимфома	
Примечание: ¹ –ФДК – фолликулярные дендритические клетки; ² – определение моноклональной пролиферации и фенотипа лимфоцитов, рестрикции легких цепей иммуноглобулинов выполняется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ³ – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани				

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом с анапластической морфологией

Экспрессия пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7) при отсутствии экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20)			
Рекомендуемый набор антител: CD30, CD15, PAX5, ALK, EBV-EBER, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzymeB, TIA1), IRF4/MUM1			
Экспрессия Т-клеточных антигенов ²			
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ³			
CD30+	ALK+	анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK +	
	ALK-	PAX5+	диффузная В-крупноклеточная лимфома (аберрантная экспрессия Т-клеточных антигенов)
		CD15+	классическая лимфома Ходжкина (EBER+/-)
		PAX5-	Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания: Полиморфное регрессирующее заболевание=лимфоматоидный папулез Мономорфное прогрессирующее заболевание=первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома Крупноклеточная трансформация Грибовидного микоза Некожные: анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- Интестинальная: Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (эозинофилия: клинические данные о целиакии); (CD25+) ² Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых, анапластический крупноклеточный подтип (HTLV1+) ¹
CD30-	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая		
Примечания: ¹ – ПЦГ–протеинцитотоксическихгранул (perforin, granzyme B, TIA1), коммерческидоступные–granzyme B (DAKO); ² – определение моноклональной пролиферации и фенотипа лимфоцитов выполняется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ³ –определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани.			

Таблица 40.9

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом кожной локализации с неанапластической морфологией

Экспрессия пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7) при отсутствии экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20)				
Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzymeB, TIA1),CD123, EBV-EBER				
Экспрессия Т-клеточных и В-клеточныхантигенов ²				
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ³				
CD30+	Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания			
CD30-	Эпидермотропные	CD4+	(CD2+,CD5+,CD7-,CD8-,ПЦГ-) грибовидный микоз ⁴ , синдром Сезари; (HTLV1+)Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых	
		CD4-	CD8+	(CD2-,CD5-,CD7+/-,CD56-,ПЦГ+) первичная кожная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая CD8-позитивная Т-клеточная лимфома
			CD8-	(CD2+ ,CD5-,CD7+/-,CD56+/-,ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома (часто, поражение кожи и подкожной клетчатки)
	Кожа и подкожная клетчатка	CD4+	CD56+ 1) (CD2+,CD7+ ,CD56+) миелоидная саркома 2) (CD3-,CD5-,CD123+,CD68+) бластная плазмцитоидная опухоль из дендритических клеток	

		CD56–	1) Т-клеточная лимфома из клеток мелкого/среднего размера 2) периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая (крупные/средние клетки)	
		CD4–	CD8+	(CD2+, CD5–, CD7+, CD56–, ПЦГ +) панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки (CD2+, CD5–, CD7+/-, CD56+/-, ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома
			CD8–	периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая
			EBV+	(CD2+, CD7–, CD56+ ПЦГ +) экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип
			EBV–	(CD2+ CD5–CD7+/-, CD56+/- – ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома
Примечания: ¹ – ПЦГ – протеины цитотоксических Гранул (perforin, granzymeB, TIA1), коммерчески доступные – granzymeB (ДАКО); ² – определение моноклональной пролиферации лимфоцитов с характерным фенотипом (включая определение экспрессии антигенов CD123) выполняется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ³ – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани. ⁴ – небольшое число случаев Грибовидного микоза может иметь фенотип (CD30+, CD4– и CD8+/-)				

Таблица 40.10

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики экстранодальных нежных лимфом с неанпластической морфологией

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzymeB, TIA1), EBV-EBER			
Экспрессия Т-клеточных антигенов ²			
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ³			
CD5-, CD4-, CD8-, CD30-, CD56+, ПЦГ		Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип/Т-клеточная лимфома, средняя линия лица, верхние дыхательные пути, яички, ЖКТ)	(EBER+)
CD30+	ALK+	ALK+ крупноклеточная анапластическая лимфома, вариант с мелкими клетками или обилием гистиоцитов	(EBER–)
	ALK–	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (интестинальная с поражением других органов брюшной полости и вне брюшной полости; клинические данные о целиакии (CD 5–, CD7–, CD4–, CD8–/+, CD56–/+, granzymeB+) другие локализации, целиакия отсутствует – неспецифическая периферическая Т-клеточная лимфома	
CD30–	(CD5–, CD7–, CD4–, CD8–, CD56+, granzyme B–)	гепатоспленическая Т-клеточная лимфома (поражение печени, селезенки, синусов костного мозга и иммуносупрессия)	
	Другие локализации	периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая	
Примечания: ¹ – ПЦГ – протеины цитотоксических Гранул (perforin, granzymeB, TIA1), коммерчески доступные – granzymeB (ДАКО); ² – определение моноклональной пролиферации и фенотипа лимфоцитов выполняется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ³ – определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани.			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом нодальной (узловой) локализации с неанпластической морфологией

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, ALK, CD 25 маркеры ФДК ¹ (CD21/23)		
Экспрессия Т-клеточных антигенов ²		
Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) ³		
CD30 + ALK +	ALK+ крупноклеточная анапластическая лимфома, вариант с мелкими клетками или обилием гистиоцитов	
CD30 +/- ALK –	CD10+ BCL6+	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – пролиферация посткапиллярных венул и ФДК+
	CD4+/-	Периферическая Т-клеточная лимфома, нодальная ФДК+
	CD10 – BCL6 –	(CD2+, CD5+, CD7-, CD 25+, CD56-) ¹ Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+) периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая (HTLV1–)
Примечания: ¹ –ФДК – фолликулярные дендритические клетки; ² –определение моноклональной пролиферации лимфоцитов с характерным фенотипом (включая определение экспрессии антигенов CD25) выполняется методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); ³ –определение клональности является дополнительным диагностическим критерием, выявляемым методом ПЦР в образцах опухолевой ткани.		

40.3. Классификация по стадиям (TNM-классификация, 8-е издание)
(таблица 40.12).

Таблица 40.12

Классификация по стадиям

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE)
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IE)
Стадия II (bulky)	Размер пораженного лимфатического узла по длинной оси > 6 см при фолликулярной и >10 см при диффузной крупноклеточной лимфоме или торакально-медиастинальный индекс >1/3
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с поражением селезенки (IIS)
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением(нерегинарных)лимфатических узлов по ту же или с обеих сторон диафрагмы. Любое поражение печени, костного мозга, легкого (кроме прямого распространения из ЛУ) или спинномозгового ликвора всегда расценивается как IV стадия

При стадировании неходжкинских лимфом в отличие от лимфомы Ходжкина категории А и В не используются.

На прогноз заболевания оказывает влияние также и целый ряд клинических характеристик, которые определяются международным прогностическим индексом (далее – МПИ).

Международный прогностический индекс (IPI) для всех пациентов (каждый показатель оценивается в 1 балл) (таблица 40.13):

Международный прогностический индекс (PI) для всех пациентов

Показатель	Оценка PI
Возраст – 60 лет и старше	Низкий – 0 или 1
Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы	Низкий промежуточный – 2
Статус ECOG – 2–4 балла	Высокий промежуточный – 3
Стадия – III–IV	Высокий – 4 или 5
Экстранодальное поражение – более одного	

Таблица 40.14

Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс (aaPI) для пациентов моложе 60 лет

Показатель	Оценка aaPI
Стадия – III–IV	Низкий – 0
Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы	Низкий промежуточный – 1
Статус ECOG – 2–4 балла	Высокий промежуточный – 2
	Высокий – 3

40.4. Диагностические мероприятия.

Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации и темпу роста лимфатических узлов.

Тщательное пальпаторное обследование всех Групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, бедренных, локтевых, затылочных, кубитальных, брахиальных, подколенных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (состояние небных миндалин и носоглотки) + фиброларингоскопия.

УЗИ: всех Групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные;

брюшной полости и таза с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных, мезентериальных лимфатических узлов.

Компьютерная томография шеи, органов Грудной клетки, брюшной полости и таза с болюсным внутривенным контрастным усилением.

ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и/или МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) шеи, Грудной клетки, брюшной полости и таза. ПЭТ/КТ не используется при лимфомах низкой степени злокачественности (мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, Грибовидный микоз, лимфома из клеток мантийной зоны) без трансформации в высокозлокачественную форму.

При использовании МРТ-ДВИ степень злокачественности лимфомы не имеет значения. МРТ-ДВИ должна проводиться на сканере с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл, оборудованном встроенной катушкой для всего тела или набором поверхностных катушек для сканирования всего тела. Минимальный набор импульсных последовательностей: T1 – взвешенных изображений и STIR (ShortInversionTimeInversionRecovery) в коронарной плоскости, ДВИ и быстрые T2-ВИ (или T1-ВИ) в трансверсальной плоскости.

Группа крови и резус-фактор.

Общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

Биохимическое исследование крови: креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, К, Na, Ca, мочевины кислота (при агрессивном типе лимфом).

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) для морфологического исследования и аспират костного мозга для проточной цитометрии.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С (при планировании лечения с ритуксимабом).

Прямая проба Кумбса при планировании лечения с флударабином.

ЭКГ и фракция выброса левого желудочка.

У женщин детородного возраста – тест на беременность.

При некоторых особых клинических вариантах НХЛ требуется проведение специфических дополнительных методов обследования.

При поражении оболочек спинного и головного мозга:

осмотр невролога;

люмбальная пункция с определением клеточности ликвора, цитологическое (цитоспин) и биохимическое исследование; исследование ликворапроточной цитометрией.

КТ или МРТ головного и/или уровня поражения спинного мозга.

При первичном поражении одного из отделов желудочно-кишечного тракта дополнительно должны быть обследованы все его отделы.

При поражении яичка:

УЗИ второго яичка;

люмбальная пункция (цитоспин, проточная цитометрия).

Следует отметить, что риск поражения центральной нервной системы увеличивается при массивном поражении средостения, яичек, придаточных пазух, лейкоцитарной трансформации костного мозга, лимфоме из клеток мантии, лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта. В этих случаях всегда следует обсуждать вопрос о диагностической люмбальной пункции с одновременным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона.

Дополнительному исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых пациент испытывает дискомфорт.

Так как химиотерапия и лучевая терапия потенциально могут привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждение вопроса о возможной криоконсервации спермы/яйцеклеток и хирургической транспозиции яичников из зоны планируемого облучения.

С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении химиотерапии.

40.5. Лечение НХЛ.

Выбор тактики лечения пациентов определяется на основании уточнения специфического типа лимфомы с учетом при необходимости клеточного подварианта опухоли, локализации очагов поражения.

Основным методом лечения НХЛ является химиотерапия, применяемая в виде комбинаций различных цитостатических препаратов. Лечение чаще всего проводится короткими курсами с интервалами 2–3 недели. Для определения чувствительности опухоли к каждому конкретному виду химиотерапии необходимо провести не менее двух циклов лечения. При отсутствии эффекта после двух циклов обоснован переход на другой режим химиотерапии. Изменение режима химиотерапии требуется и в ситуации, если после значительного уменьшения размеров лимфатических узлов после очередного курса лечения происходит их увеличение в интервале между курсами, что должно рассматриваться как резистентность опухоли к использовавшейся комбинации цитостатиков. При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда следует обсуждать вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

40.6. Профилактика осложнений при химиотерапии НХЛ.

40.6.1. Профилактика лизис синдрома.

Синдром лизиса опухоли развивается в течение 12–72 часов после начала химиотерапии. Лабораторные маркеры, подтверждающие наличие синдрома лизиса

опухоли до манифестации клинических проявлений: повышение в сыворотке крови концентрации мочевой кислоты, калия или фосфора более чем на 25 % от исходного уровня, или снижение концентрации кальция на 25 %. При агрессивных лимфомах с наличием большой опухолевой массы обязательно должны быть приняты меры для профилактики синдрома лизиса опухоли: за 2–3 дня до начала химиотерапии пациенты должны начать прием аллопуринола внутрь в дозе 300 мг/сутки на фоне гипергидратации, длительность приема аллопуринола – 10–14 дней. Такая же профилактика лизиса синдрома должна проводиться всем пациентам с агрессивными лимфомами и с нарушенной функцией почек.

40.6.2. Профилактика нейтропении.

Первичным пациентам с агрессивными лимфомами в возрасте >60 лет или в любом возрасте при неблагоприятном Международном Прогностическом Индексе (МПИ) в ходе химиотерапии проводится следующая профилактика нейтропении: филграстим 300 мкг подкожно на 8-й и 12-й дни от начала курса химиотерапии.

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких филграстим 300 мкг подкожно, ежедневно, в течение 7–10 дней, начиная на 4-е сутки после окончания курса химиотерапии. Как альтернатива – однократная инъекция пэгфилграстима на 4-е сутки после окончания химиотерапии.

40.6.3. Профилактика пневмоцистной инфекции.

Профилактика пневмоцистной инфекции (ко-тримоксазол 480 мг внутрь ежедневно) показана при использовании:

флударабина,
высоких доз циклофосфида,
высоких доз кортикостероидов в течение 5 и более дней курса химиотерапии
бортезомиба,
бендамустина.

Профилактика пневмоцистной инфекции показана также всем ВИЧ-инфицированным пациентам.

У всех пациентов профилактика начинается с момента начала химиотерапии и продолжается в течение 3–6 месяцев после ее завершения.

Применение эритропоэтинов не показано. Доказано, что выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами, у которых использовались эритропоэтины, существенно снижается. При анемиях показаны гемотрансфузии.

40.7. Оценка лечебного эффекта.

Оценка лечебного эффекта на любом из этапов лечения должна проводиться теми же методами, которые были применены до начала лечения или при перед переходом на новую линию терапии.

40.7.1. Оценка эффекта терапии по данным ПЭТ/КТ.

Оценку эффекта производят с использованием критериев Deauville. Эта пятибалльная шкала учитывает различия в накоплении радиоактивного фтора в различных участках тела: 1 – нет накопления в ранее определяемых зонах поражения, 2 – накопление в ранее определяемой зоне поражения \leq чем накопление в просвете дуги аорты, 3 – накопление в ранее определяемой зоне поражения $>$ чем накопление в просвете дуги аорты, но \leq чем накопление в печени, 4 – накопление в ранее определяемой зоне поражения $>$ чем накопление в печени, 5 – существенное увеличение накопления в ранее определяемых зонах поражения или появление ранее неопределяемых очагов гиперметаболизма.

Критерии Deauville 1–2 – полная регрессия.

Критерии Deauville 3 – возможна полная регрессия.

Критерии Deauville 4–5 – активный опухолевый процесс, показана биопсия для исключения ложноположительного результата ПЭТ.

После завершения всей программы лечения ПЭТ/КТ выполняется через 6 недель (при только химиотерапии) и через 2–3 месяца (после химиолучевой терапии).

40.7.2. Оценка эффекта терапии по данным МРТ-ДВИ.

Оценку эффекта производят с учетом размеров остаточных образований и интенсивности их сигнала на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Полная регрессия: лимфатические узлы должны уменьшиться до нормальных размеров либо интенсивность сигнала остаточных образований на картах ИКД должна быть выше параспинальных мышц.

40.7.3. Оценка эффекта терапии по данным КТ

Полная регрессия:

полное исчезновение всех ранее выявляемых клинически и рентгенологически проявлений заболевания и нормализация всех биохимических отклонений, включая ЛДГ;

все лимфоузлы должны регрессировать до нормального размера (<1,5 см в наибольшем поперечном измерении для лимфоузлов размером более 1,5 см до начала лечения); пораженные лимфоузлы размером 1,1–1,5 см в наибольшем поперечном измерении должны уменьшиться до <1 см или более чем на 75 % от суммы измерений пораженных узлов;

селезенка, увеличенная до начала лечения, должна уменьшиться до нормальных размеров;

пораженный до начала лечения костный мозг должен быть интактным.

Неподтвержденная полная регрессия:

остаточные лимфоузлы размером более 1,5 см, которые уменьшились в размерах в процессе лечения более чем на 75 %;

неопределенное состояние костного мозга (увеличение количества и размеров агрегатов без цитологической или архитектурной атипии).

Частичная регрессия:

уменьшение более чем на 50 % суммы наибольших размеров, по крайней мере, 6 опухолевых очагов; если очаг один, то его наибольший поперечный диаметр должен уменьшиться, по крайней мере, на 50 %;

не должно быть новых очагов, ни один из старых очагов не должен увеличиться в размерах;

размеры печени и селезенки должны уменьшиться до нормальных;

размеры узлов в печени и селезенке должны уменьшиться более чем на 50 %;

оценка состояния костного мозга не имеет значения, поскольку это является неизмеримым проявлением болезни;

Стабилизация болезни:

меньше чем частичная регрессия (см. выше) при отсутствии данных за прогрессирование заболевания (см. ниже).

Прогрессирование заболевания:

появление нового очага поражения или увеличение более чем на 50 % ранее определяемого очага поражения;

увеличение более чем на 50 % наибольшего диаметра любого ранее определяемого очага поражения размером более 1 см в поперечном измерении.

40.8. Фолликулярная лимфома.

Тактика лечения определяется подтипом лимфомы и распространенностью процесса. Различают 4 подтипа фолликулярной лимфомы:

типичная фолликулярная лимфома,

фолликулярная лимфома с транслокацией 1p36,

В-крупноклеточная лимфома с IRF4 транслокацией,

педиатрического типа фолликулярная лимфома у взрослых.

40.8.1. Типичная фолликулярная лимфома.

Тактика лечения зависит от степени злокачественности опухоли и распространенности процесса.

Степень злокачественности типичной фолликулярной лимфомы определяется подсчетом числа бластов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив ×40).

Grade 1. 0–5 центробластов в поле зрения.

Grade 2. 6–15 центробластов в поле зрения.

Grade 3. более 15 центробластов в поле зрения:

3a. имеются центроциты;

3b. нет центроцитов, имеются поля центробластов.

Фолликулярная лимфома Grade 3b рассматривается как агрессивная лимфома и лечится по протоколу диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Алгоритм лечения первичных пациентов представлен на рисунке 40.1.

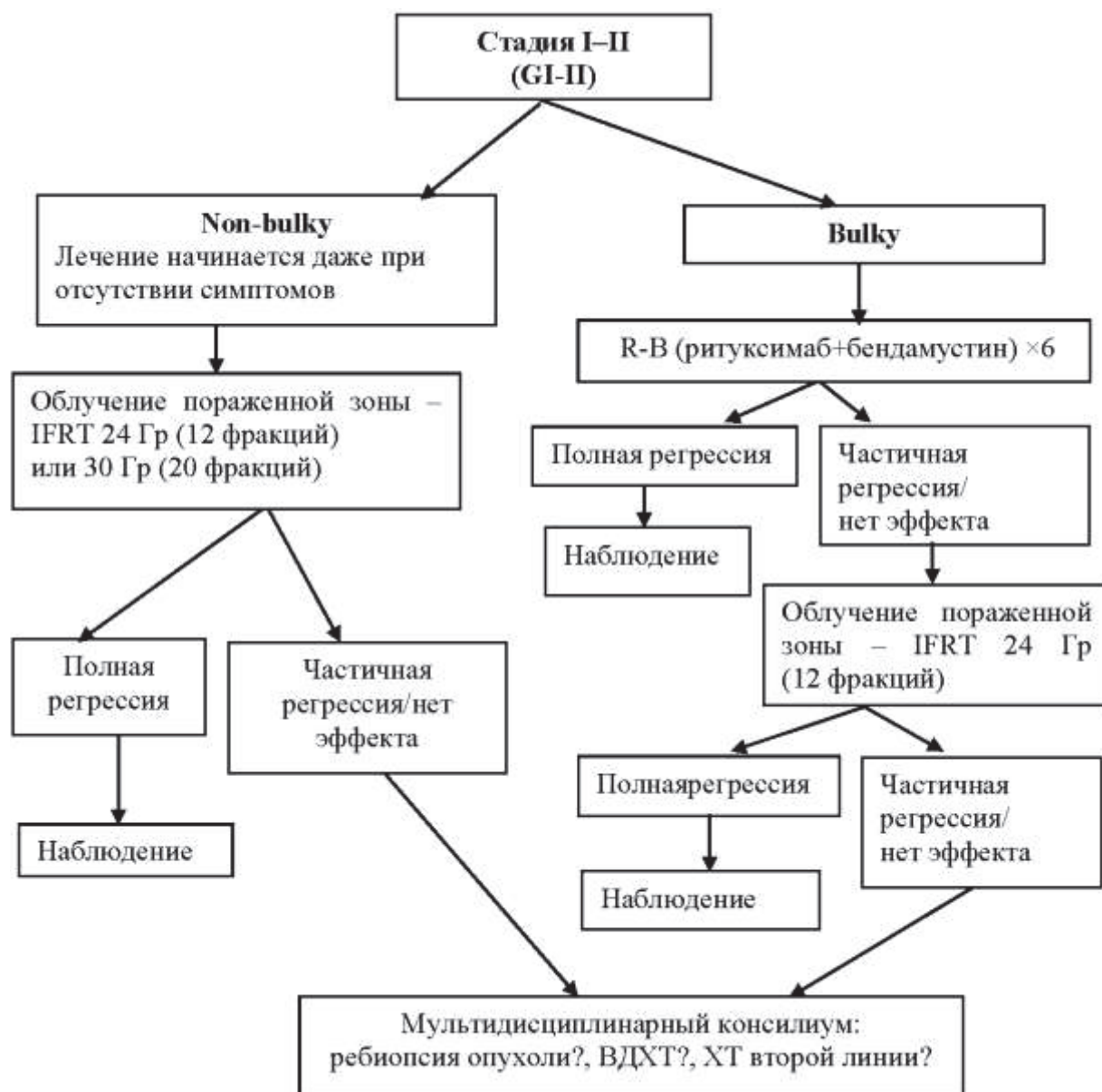


Рисунок 40.1 – Алгоритм лечения типичной фолликулярной лимфомы I–II ст.

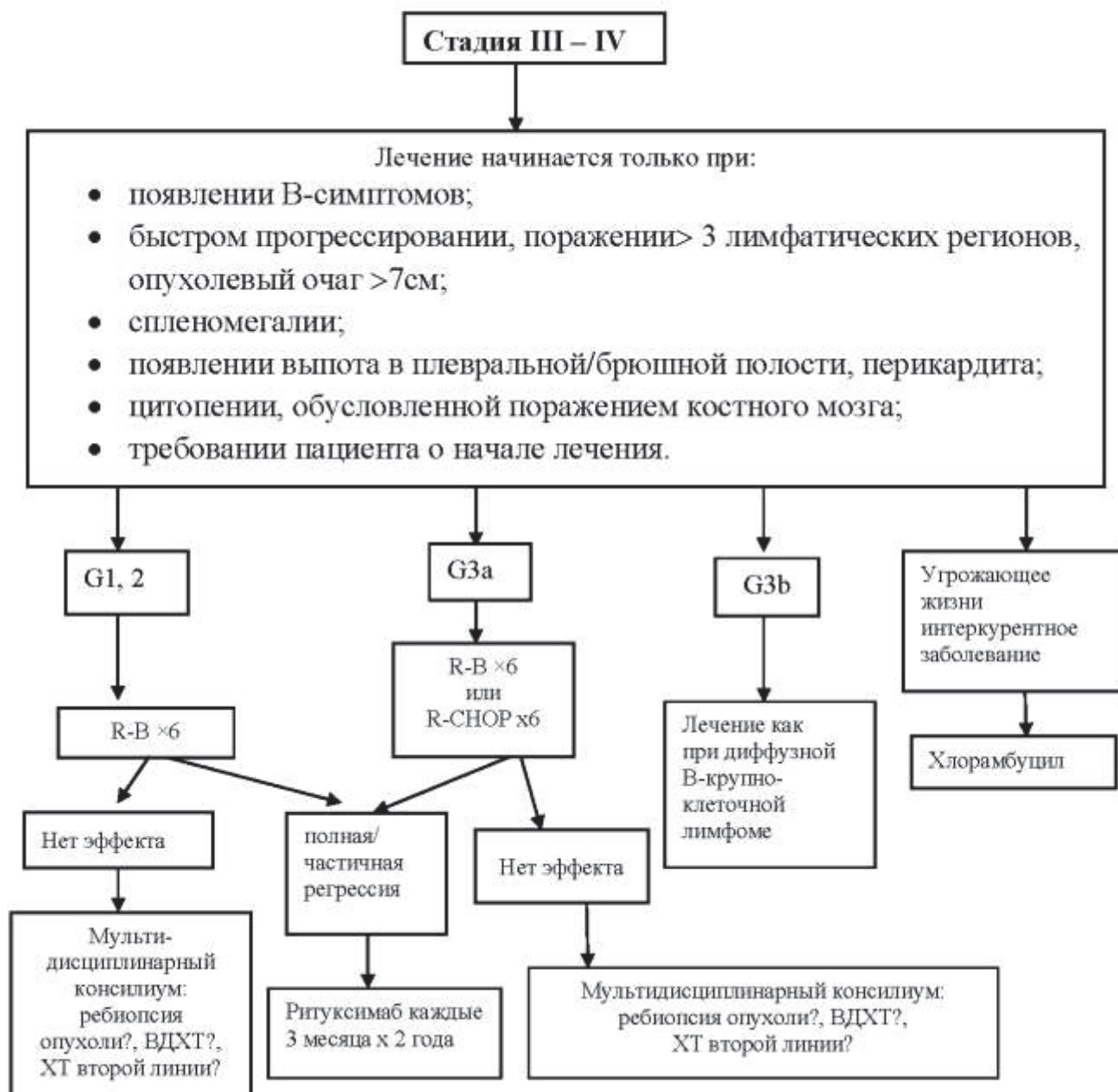


Рисунок 40.2–Алгоритм лечения типичной фолликулярной лимфомы III–IV ст.

40.8.1.1. Стадия I–II (Grade I–II).

Для пациентов с I–II стадиями заболевания и небольшими размерами пораженных лимфатических узлов потенциально излечивающей может быть лучевая терапия – облучение пораженной зоны. Режим облучения: разовая доза 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 24 Гр или разовая доза 1,5 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 30 Гр. При хорошей переносимости лучевой терапии и отсутствии отдаленных побочных эффектов при последующих возвратах болезни в виде появления новых локальных очагов поражения вновь проводится лучевая, а не лекарственная терапия.

При наличии большого объема опухоли (размер отдельных лимфатических узлов более 6 см) лечение начинают с иммунохимиотерапии, используя режимы, применяемые при распространенных формах заболевания. Если не удастся достигнуть полной регрессии после 4–6 курсов химиотерапии, то проводится облучение зон поражений в суммарной очаговой дозе 36 Гр (5 раз в неделю за 20 фракций).

40.8.1.2. Стадия III–IV (Grade I и Grade II).

Для большей части пациентов с такой распространенностью процесса излечивающей терапии в настоящее время не существует. Поскольку естественное течение болезни

характеризуется спонтанными регрессиями до 25 % случаев, химиотерапию следует начинать только при появлении В-симптомов; быстром прогрессировании опухолевого процесса (в течение трех месяцев), поражении >3 лимфатических регионов, выраженной лимфаденопатии, спленомегалии; компрессии жизненно важных органов; появлении выпота в плевральной/брюшной полости, перикардита; цитопении, обусловленной поражением костного мозга; требовании пациента о начале противоопухолевого лечения.

В 4-х рандомизированных исследованиях показано, что раннее начало лечения у асимптоматических пациентов не приводит к повышению выживаемости.

Если целью терапии являются полная ремиссия или длительная безрецидивная выживаемость терапией выбора служит режим ритуксимаб в комбинации с бендамустином. Может использоваться также комбинация R-CVP. При наличии интеркуррентного заболевания, угрожающего жизни пациента, терапией выбора служит монотерапия хлорамбуцилом, ритуксимабом или их сочетанием.

Пациентам, у которых после первой линии лечения комбинацией R-B достигнута полная или частичная регрессия, проводится поддерживающее лечение ритуксимабом каждые три месяца в течение двух лет.

У значительной части пациентов в ходе течения опухолевой болезни происходит трансформация лимфомы в агрессивную форму. Признаками трансформации являются: повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови, появление В-симптомов, разнонаправленная динамика размеров, появление экстранодальных опухолевых очагов. В таких ситуациях опухоль становится ПЭТ-авидной. Биопсия должна производиться из очагов с максимальным показателем SUV.

40.8.1.3. Рецидив заболевания.

При появлении рецидива для исключения вторичной трансформации в агрессивную лимфому показано выполнение ПЭТ-КТ и повторных биопсий. Если возврат болезни наступил в сроки более 2-х лет после окончания лечения, то при лечении рецидива используются режимы химиотерапии, примененные ранее в первой линии лечения.

Выбор терапии второй линии зависит от срока возврата болезни и состояния пациента. Компенсированные пациенты при возврате болезни в течение 24 мес. после окончания лечения обязательно направляются на консультацию в Республиканский центр трансплантации костного мозга для решения вопроса проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

У пациентов не кандидатов для высокодозной химиотерапии при ранних рецидивах (<12–24 мес.), предпочтительно применение схем химиотерапии, не обладающих перекрестной резистентностью (например, СНОР после бендамустина), могут использоваться также режимы, содержащие флударабин или алкилирующие лекарственные средства (CVP, SEPP, DНАР, DAЕРОСН, GDP, FC, FM, гемцитабин+винорельбин, гемцитабин+карбоплатин, гемцитабин+оксалиплатин, ICE). Повторное использование ритуксимаба во второй линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии более 6 месяцев. У пациентов с полной или частичной регрессией после проведения химиотерапии поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2-х лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный мета-анализ, существенно увеличивает время до прогрессирования и показатель общей выживаемости пациентов.

В качестве самостоятельного метода лечения у пациентов фолликулярными лимфомами с распространенными стадиями болезни может использоваться гормонотерапия преднизолоном (метилпреднизолоном), который назначается короткими курсами 7–14 дней в дозе 30–60 мг/м² внутрь с быстрой отменой в течение 3–4 дней. Повторяют лечение каждые 3–4 недели.

40.8.2. Фолликулярная лимфома с транслокацией 1p36.

Этот вариант встречается редко, клинически проявляется избирательным поражением паховых лимфатических узлов. Процесс долгое время остается локальным и в связи с этим обычно диагностируется в I–II ст. Стандартная тактика лечения не

разработана. Длительные ремиссии наблюдаются после локального облучения и/или химиотерапии в режиме R-B.

40.8.3. Фолликулярная В-крупноклеточная лимфома с IRF4 транслокацией.

Клинически этот вариант лимфомы проявляется поражением Валдейерова кольца у молодых взрослых. Характерной особенностью является быстрое локальное прогрессирование. Опухоль высокочувствительна к лучевой и химиотерапии. Лечение проводится как при агрессивных лимфомах.

40.8.4. Педиатрического типа фолликулярная лимфома у взрослых.

Это вариант лимфомы может встречаться в любом возрасте, но в подавляющем большинстве случаев диагностируется у молодых взрослых мужского пола.

Как правило поражаются лимфатические узлы головы и шеи. Диагноз данного типа лимфомы устанавливается с учетом морфологических характеристик и распространенности опухолевого процесса в пределах только I ст. При большей распространенности, даже при наличии характерных морфологических признаков диагноз фолликулярной лимфомы педиатрического типа не ставится.

Стандартная тактика лечения не разработана. Длительные ремиссии наблюдаются при всех видах лечения: хирургический, лучевой, химиотерапевтический – R-CHOP.

40.9. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы.

Среди всех диффузных В-крупноклеточных лимфом почти в 10 % случаев имеется перестройка гена MYC в опухоли в сочетании с перестройкой гена Bcl2 (double-hit) и гена Bcl6 (triple-hit). У таких пациентов химиотерапия в режиме R-CHOP неэффективна, должны использоваться режимы химиотерапии, применяемые для лечения лимфомы Беркитта. Всем пациентам моложе 70 лет, у которых при морфологическом исследовании ставится диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы, необходимо определять состояние генов MYC, Bcl2, Bcl6.

40.9.1. В-крупноклеточная лимфома неспецифическая.

При планировании лечения следует исходить из положения, что пациенты с этим вариантом НХЛ, независимо от стадии заболевания, являются потенциально излечимыми. Лечение их всегда начинается с химиотерапии с использованием схемы R-CHOP.

Лечебная стратегия должна строиться в соответствии с возрастом пациента, показателями МПИ, возраст-ассоциированного МПИ, а также возможностью проведения дозо-интенсифицированных программ. При наличии большой опухолевой массы должны быть приняты меры для профилактики синдрома лизиса опухоли (см. раздел профилактика лизиса синдрома). Следует избегать редукции доз препаратов для профилактики гематологической токсичности.

Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС):

Профилактика поражения ЦНС показана при поражении яичка, double-hit и triple-hit лимфоме. Для других пациентов профилактика поражения ЦНС проводится только в Группе пациентов высокого риска (таблица 40.15).

Таблица 40.15

Факторы риска

Признак (каждый признак оценивается в один балл)	Группа риска (сумма баллов)
возраст >60 лет	Низкий риск – 0–1 балл Промежуточный риск – 2–3 балла Высокий риск – 4–6 баллов
уровень ЛДГ в сыворотке крови >ВГН	
ЕСОГ>1	
III–IV стадия	
>1 экстранодального очага поражения	
Поражение почек или надпочечников	

Профилактика поражения ЦНС осуществляется внутривенным введением метотрексата в дозе 3,5 г/м². Метотрексат вводится на 13–15-й дни от начала 2-, 4- и 6-го курсов химиотерапии.

При поражении яичка метотрексат вводится после завершения всех 6 курсов R-СНОР, каждые 14–28 дней, 2–3 введения.

Алгоритмы лечения пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса и факторов риска представлены на рисунках 40.3–40.6.

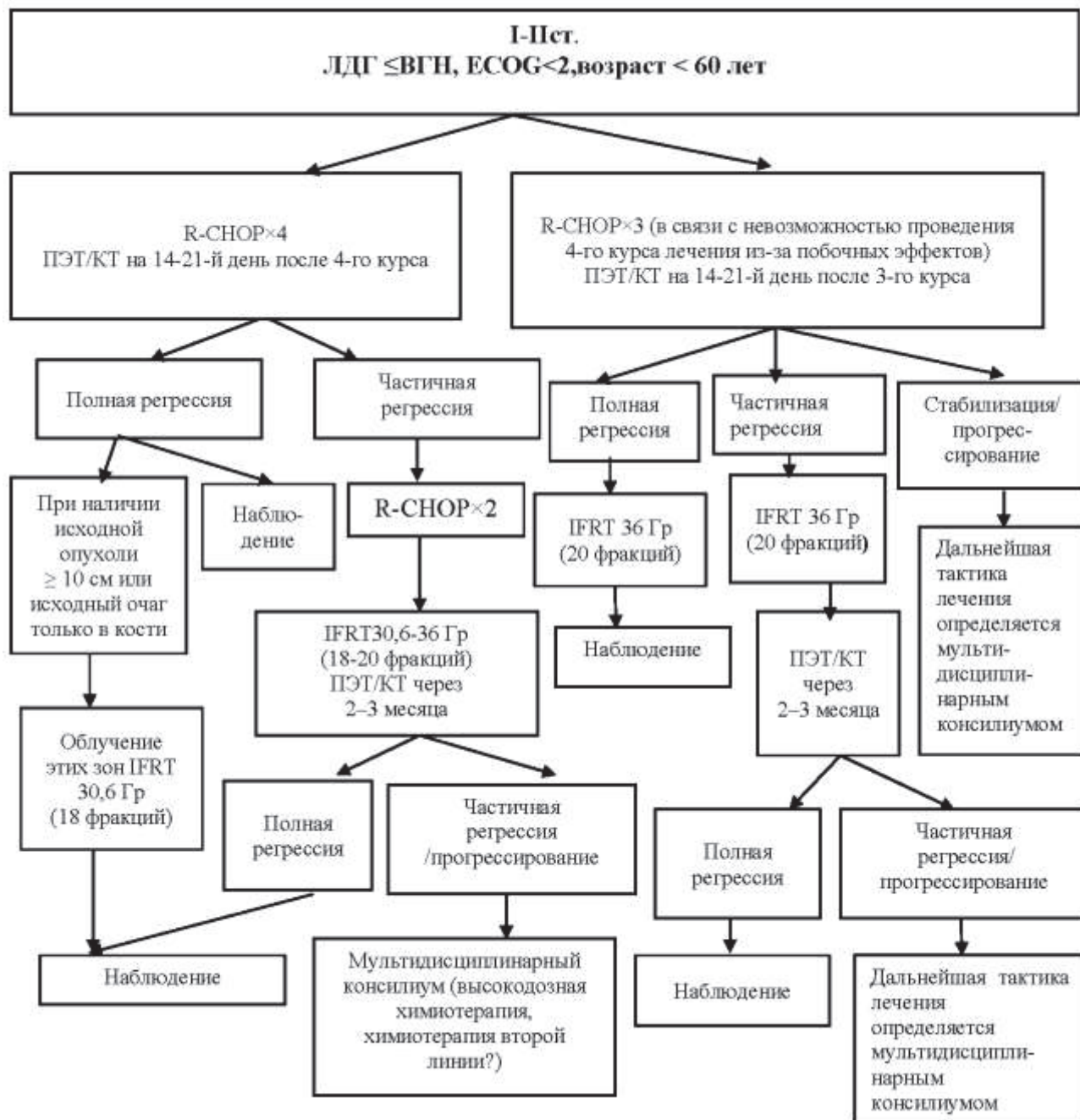


Рисунок 40.3 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ I-II ст. Группы низкого риска

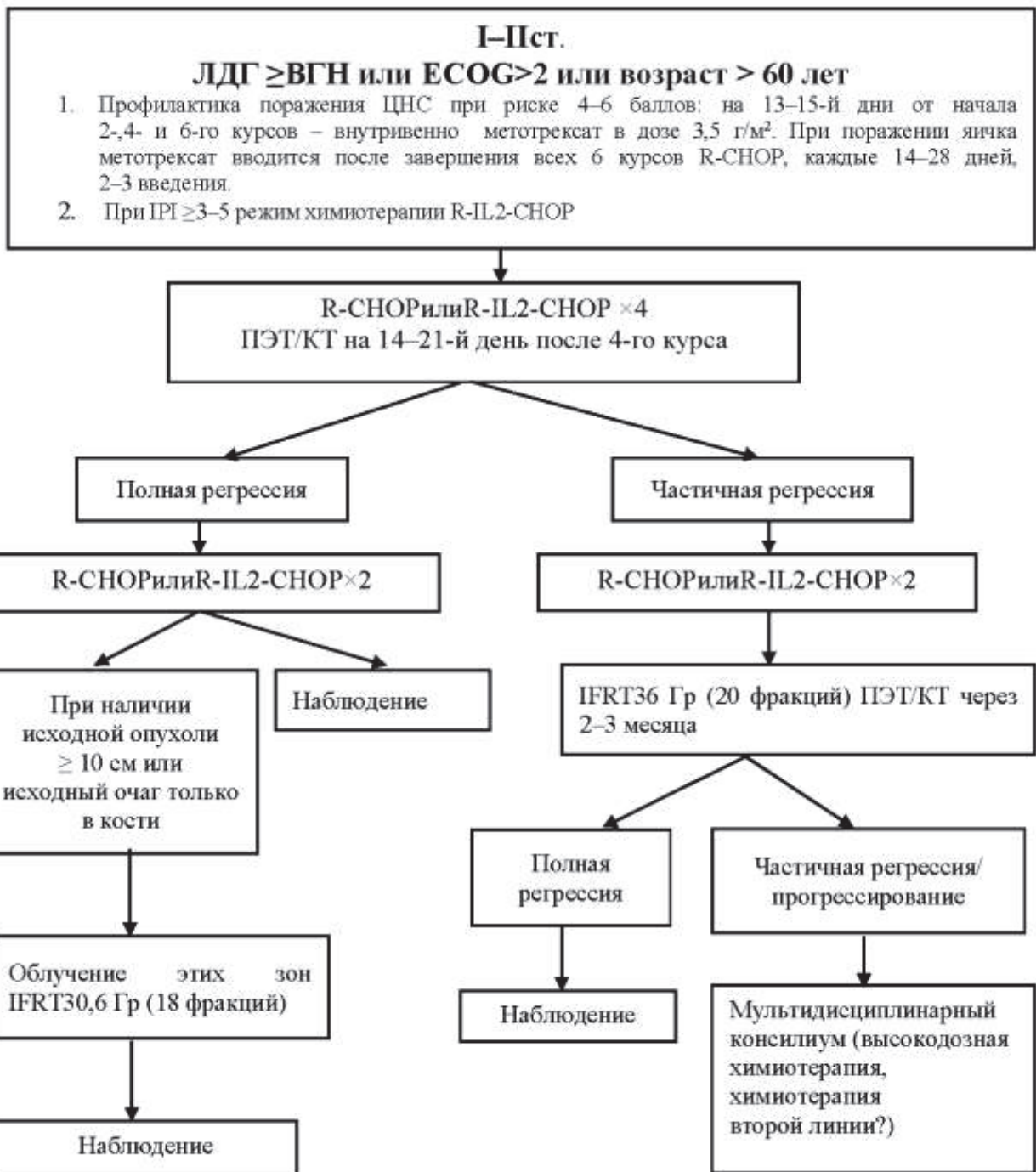


Рисунок 40.4 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ I-II ст. Группы высокого риска

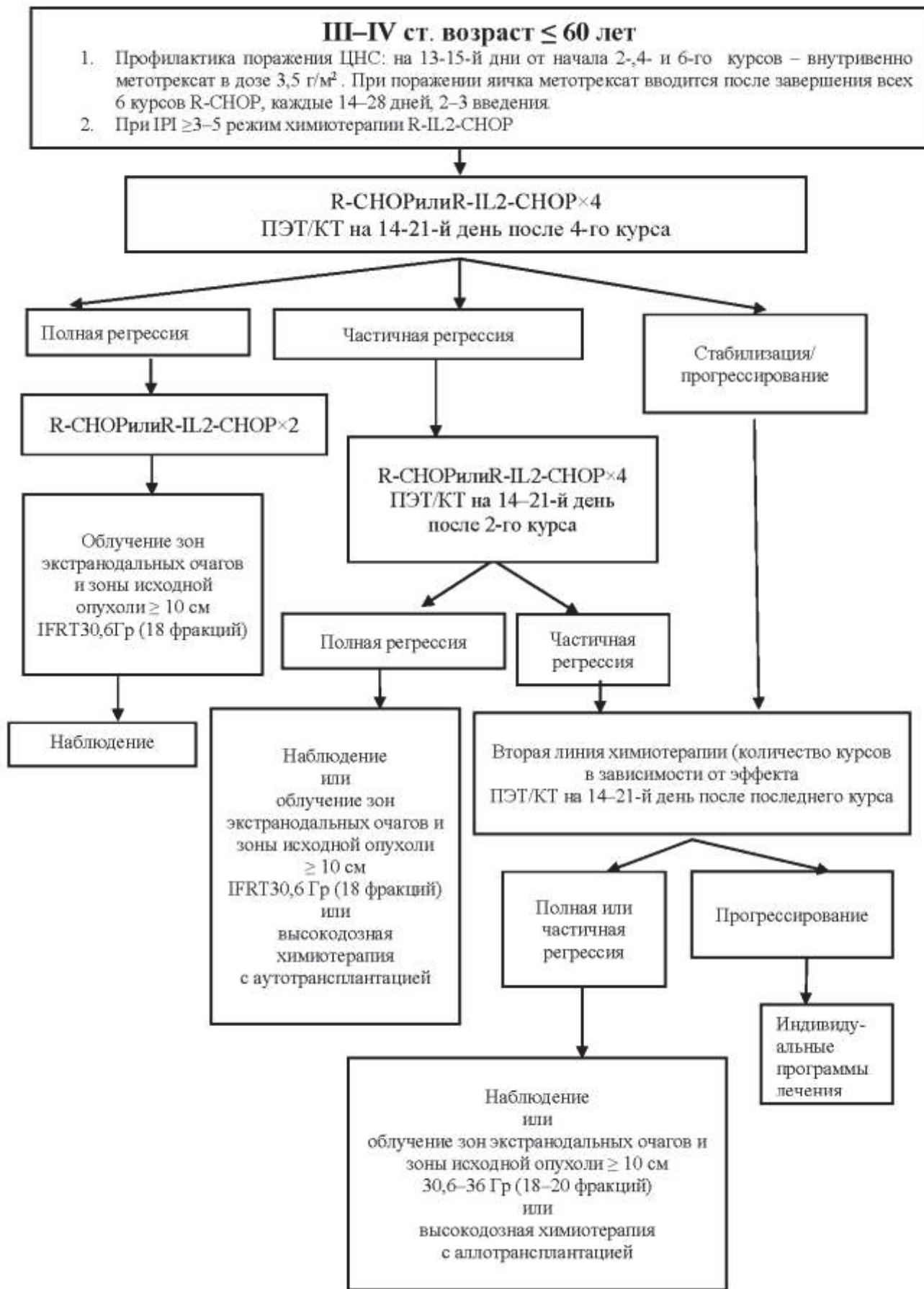


Рисунок 40.5 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ III–IV ст. в возрасте ≤ 60 лет

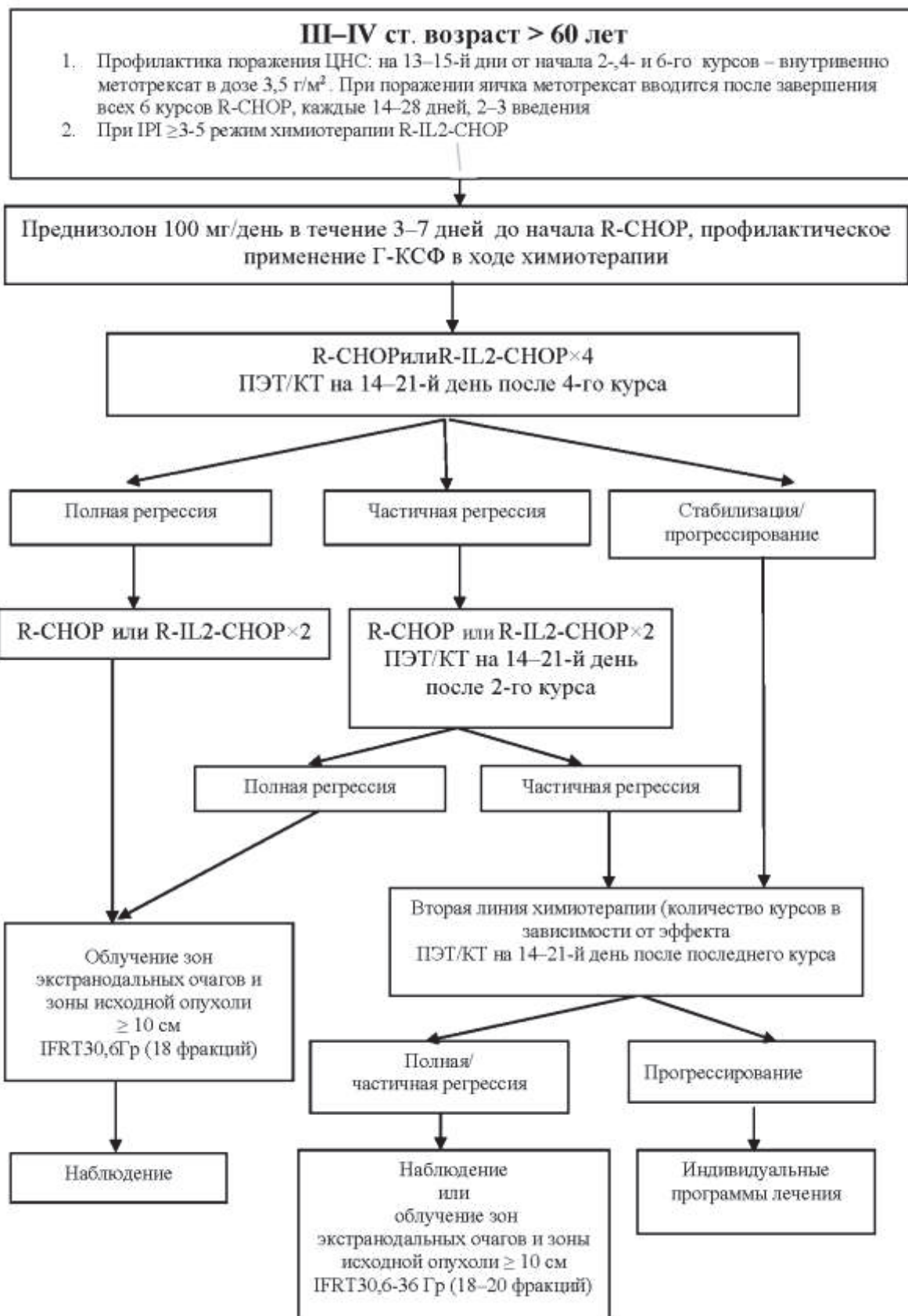


Рисунок 40.6 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ III–IV ст. в возрасте >60 лет

Пациентам в возрасте до 60 лет проводится 6–8 курсов химиотерапии R-СНОР. Пациентам старше 60 лет проводится не более 6 курсов R-СНОР, при распространенности процесса в пределах III–IV ст. лечение начинается с гормонотерапии – преднизолон 100 мг/день в течение 3–7 дней до начала R-СНОР. Этим пациентам показано

профилактическое применение Г-КСФ в ходе химиотерапии: филграстим 300 мкг подкожно на 8-й и 12-й дни от начала курса химиотерапии.

При оценке эффекта лечения после выполнения всей запланированной программы в случаях, когда по данным ПЭТ/КТ имеется остаточное объемное образование в ранее пораженной зоне и критерий Довиль равен 3 и более, то выполняется МРТ-ДВИ и только после этого мультидисциплинарным консилиумом определяется дальнейшая тактика – биопсия или динамическое наблюдение.

40.9.1.1. Пациенты старше 80 лет:

Терапия по схеме R-СНОР может быть применена только у соматически сохранных пациентов. Как было показано на небольших Группах пациентов, терапия с применением редуцированных доз препаратов может приводить к получению полных ремиссий и длительной выживаемости даже у самых пожилых пациентов.

Некоторые экстранодальные формы диффузной В-крупноклеточной лимфомы требуют специального терапевтического подхода.

40.9.1.2. Терапия первичной лимфомы ЦНС описана в разделе «Новообразования центральной нервной системы».

40.9.1.3. Первичная лимфома с поражением яичек.

Характеризуется высоким риском рецидивов с преимущественным вовлечением экстранодальных зон. Профилактика поражения ЦНС у данной категории пациентов является обязательной. После завершения химиотерапии должно быть проведено облучение мошонки с профилактической целью в дозе 30–36 Гр за 15–20 фракций.

40.9.1.4. Рефрактерные лимфомы и ранние рецидивы (возврат болезни в течение 6 месяцев после окончания лечения).

Если в ходе химиотерапии не удастся достигнуть полной ремиссии или наступил ранний рецидив, обязательно обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии. В ситуации, когда пациент не подлежит этому методу лечения, проводится лучевая терапия на зоны поражения. Показано проведение химиотерапии 2-й линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP, CEPP, DA-EPOCH).

40.9.1.5. Поздние рецидивы (возврат болезни в срок более 6 месяцев после окончания лечения).

Рецидив должен быть в любом случае подтвержден гистологически, особенно при возникновении ≥ 12 месяцев после установления первоначального диагноза. Это необходимо также для подтверждения сохранения экспрессии CD20. С этой целью проведение трепанобиопсии опухоли может считаться достаточным.

Пациентам, которым планируется проведение терапии с целью излечения, следует проводить стадирование рецидива, идентичное для первичных пациентов.

Для соматически сохранных пациентов без выраженных функциональных нарушений в возрасте до 65 лет, получавших в первой линии терапию ритуксимабом и антрациклин-содержащие режимы, показано проведение химиотерапии второй линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP). При наличии эффекта – рассматривается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток.

У пациентов, не подходящие для высокодозной химиотерапии, могут быть использованы схемы второй линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP, CEPP, DA-EPOCH) при необходимости – в сочетании с облучением пораженных зон.

Пациентам этой Группы возможно повторное применение ритуксимаба с любым режимом химиотерапии.

40.9.2. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

Является одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Локализуется в переднем средостении и исходит из вилочковой железы, а физиологическими представителями клеток лимфомы являются В-клетки тимуса.

Стратегия лечения такая же как и при всех В-крупноклеточных диффузных лимфомах, однако оптимальный режим химиотерапии не определен. Лечащим врачом должно быть оценено общее состояние пациента, наличие сопутствующей патологии, риск побочных эффектов каждого режима химиотерапии и выбрана одна из 3 программ терапии:

6 курсов R-DA-EPOCH (этопозид, винкристин, доксорубин, циклофосфамид, преднизолон + ритуксимаб). Если после окончания лечения по данным ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ сохраняется в средостении остаточное объемное образование и характер его остается неясным, то производится биопсия и при подтверждении лимфомы – лучевая терапия в СОД 30–36 Гр за 15–20 фракций.

6 курсов R-CHOP (ритуксимаб+винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон) с последующей лучевой терапией в СОД 30–36 Гр.

4 курса R-CHOP (ритуксимаб+винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон), затем 3 курса ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Если после окончания лечения по данным ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ сохраняется в средостении остаточное объемное образование и характер его остается неясным, то производится биопсия и при подтверждении лимфомы – лучевая терапия в СОД 30–36 Гр за 15–20 фракций.

40.9.3. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома.

Является также одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Встречается крайне редко. Характеризуется агрессивным течением. Все случаи интраваскулярной В-крупноклеточной лимфомы должны рассматриваться как диссеминированный процесс. Поражает кожу, легкие, почки, надпочечники, центральную нервную систему. Лечение не разработано. Оправдано использование тех же схем химиотерапии, что и при других вариантах В-крупноклеточных лимфом.

40.10. Первичная экссудативная лимфома.

Проявляется обычно экссудативными выпотами без наличия опухолевых масс (лимфоаденопатии, органного поражения). В подавляющем большинстве случаев ассоциирована с ВИЧ инфекцией.

Для лечения используются, как правило, антрациклин-содержащие схемы химиотерапии, в частности, CHOP. В CD20-позитивных случаях оправдано применение схемы R-CHOP. Прогноз крайне неблагоприятный, медиана выживаемости составляет 6 месяцев.

40.11. Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.

Отличается склонностью к ранней диссеминации. В момент диагностики у 61–90 % пациентов имеется поражение костного мозга. Только примерно у 2 % пациентов заболевание диагностируется в ранних стадиях заболевания. По иммунофенотипическим характеристикам и клиническому течению идентична хроническому лимфолейкозу (В-ХЛЛ), что и обуславливает одинаковую лечебную тактику. Часто на фоне этого варианта лимфомы развиваются сопутствующие заболевания, обусловленные имеющимся иммунодефицитом (пневмонии, бронхиты и другие воспалительные процессы).

В соответствии с определением лимфома из малых лимфоцитов характеризуется наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии. Лимфомы из малых лимфоцитов имеют иммунофенотип, идентичный хроническому лимфолейкозу. Диагноз должен быть подтвержден морфологическим исследованием лимфоузла или другой пораженной структуры. Диагноз лимфомы из малых лимфоцитов устанавливается только при наличии лимфаденопатии и/или спленомегалии и при количестве В-лимфоцитов в периферической крови $\leq 5 \times 10^9$ /л и наличии клональной рестрикции легких цепей В-клеточного рецептора (по данным проточной цитометрии).

Для лечения пациентов с истинно локализованным процессом используется лучевая терапия. Режим облучения: разовая доза 1,8–2Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 30–40 Гр.

40.11.1. Лечение пациентов стадии II–IV.

Лечению подлежат пациенты при наличии следующих признаков активации болезни: выраженные В-симптомы, цитопения, не являющаяся следствием аутоиммунных нарушений; осложнения, вызванные увеличенными лимфатическими узлами и сплено/гепатомегалией, а также пациенты с аутоиммунными анемией и тромбоцитопенией, плохо поддающимися терапии стероидами.

Возраст, соматическая сохранность и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии должны лежать в основе выбора терапии. Для выбора терапии необходимо определение цитогенетических аномалий в опухоли, в особенности делеций хромосомы 17 (del 17p) хромосомы 11 (del 11q) посредством флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Пациенты носители делеции 17p резистентны к стандартным режимам химиотерапии (монотерапия флударабином или комбинация FC). Введение в практику химиоиммунотерапии (R-FC), также не повлияло на показатель безрецидивной выживаемости, которая остается непродолжительной. Негативное влияние del (11q) на прогноз может, однако, быть преодолено иммунохимиотерапией с применением флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (R-FC).

Используются следующие препараты и/или комбинированные схемы: хлорамбуцил, бендамустин, флударабин, FC, CHOP, DA-EPOCH. К любому из режимов лечения может быть добавлен ритуксимаб.

Вместе с тем, аллогенная трансплантация стволовых клеток является единственным методом излечения пациентов Группы высокого риска с наличием del (17p) или del (11q), а также во всех случаях рефрактерного течения болезни.

Для начальной терапии соматически сохранных пациентов в возрасте <65 лет (физически активны, без серьезной сопутствующей патологии, с сохранной почечной функцией) терапией выбора служат схемы: R-FC, R-F, R-B. При выборе режима химиотерапии необходимо помнить, что при использовании флударабина в связи с высоким риском реактивации цитомегаловирусной инфекции необходимо выявление и количественное определение ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (определять методом количественной ПЦР уровень виремии) до начала лечения и каждые 2–3 недели в ходе лечения. При использовании бендамустина должна проводиться профилактика пневмоцистной инфекции: ко-тримоксазол 480 мг внутрь ежедневно в ходе всего лечения и не менее 3 месяцев после его окончания.

Для начальной терапии пациентов в возрасте >65 лет и для более молодых пациентов с выраженной сопутствующей патологией терапией выбора служат: монотерапия хлорамбуцилом, бендамустином, ритуксимабом или комбинациями хлорамбуцил+ритуксимаб или бендамустин+ритуксимаб

40.11.2. Вторая линия химиотерапии.

Первая линия терапии может быть проведена повторно, если рецидив или прогрессирование развились более чем через 12 месяцев от начального лечения. Если рецидив развился в течение 12 месяцев от начального лечения, показана смена режима химиотерапии с включением в программу лечения ритуксимаба. При назначении ритуксимаба врач должен тщательно оценить соотношение польза-риск для конкретного пациента. Поскольку в ходе и после лечения ритуксимабом может развиваться реактивация перенесенных ранее вирусных инфекций, то у пациентов с перенесенными ранее тяжелыми вирусными заболеваниями (особенно гепатит В, гепатит С), ритуксимаб не назначается.

40.12. В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

Может встречаться первичное поражение паращитовидной железы, щитовидной железы, орбиты, легочной ткани, молочной железы, кожи.

При локализованных формах проводится локальное лечение – лучевая терапия с включением в поле облучения пораженного органа и регионарных лимфатических узлов или операция. Режим облучения: разовая очаговая доза 1,5 Гр, суммарная – 30 Гр.

Для лечения распространенных стадий используются режимы химиотерапии как при фолликулярной лимфоме.

40.12.1. Экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка (MALT-лимфома желудка)

Клинически MALT-лимфома желудка проявляется неспецифическими симптомами, приводящими пациента на эндоскопическое исследование. При гастроскопии, как правило, определяется неспецифический гастрит или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для простой пептической язвы солидными структурами.

Производится множественная биопсия слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеального перехода и любых подозрительных участков. Диагноз устанавливается на основании иммуноморфологического исследования гастробиоптата. Ведущую роль в патогенезе в настоящее время отводят *Helicobacter pylori* инфекции, наличие которой подтверждается в 90 % случаев. Наличие активной *Helicobacter pylori* инфекции должно быть диагностировано иммуногистохимически или с помощью уреазного дыхательного теста.

Стадирование процесса производится в соответствии с Парижской или Лугано классификацией первичных гастроинтестинальных лимфом (рисунок 40.7)

Лугано классификация		Парижская классификация	
Стадия I E	IE1 – опухоль инвазирует в подслизистый слой	T1N0M0	опухоль инвазирует в подслизистый слой
	IE2 – опухоль инвазирует в серозную оболочку без инвазии в соседние органы	T2N0M0	опухоль инвазирует в мышечную оболочку
		T3N0M0	опухоль инвазирует в серозную оболочку без инвазии в соседние органы
Стадия II E	II E1 – поражение регионарных лимфатических узлов	T1-3N1M0	поражение регионарных лимфатических узлов
	II E2 – поражение интраабдоминальных нерегионарных лимфатических узлов	T1-3N2M0	поражение интраабдоминальных нерегионарных лимфатических узлов
Стадия III	опухоль инвазирует в соседние органы	T4N0M0	опухоль инвазирует в соседние органы
Стадия IV	поражение экстраабдоминальных лимфатических узлов, опухолевое поражение других органов и тканей (легкое, плевра, брюшина, миндалины, печень, селезенка, почки и т.д.)	T1-4N3M0	поражение экстраабдоминальных лимфатических узлов
		T1-4N1-3M1	опухолевое поражение других органов и тканей (легкое, плевра, брюшина, миндалины, печень, селезенка, почки и т.д.)

Рисунок 40.7 – Парижская и Лугано классификация первичных гастроинтестинальных лимфом

Ультразвуковое исследование показано для исключения поражения регионарных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка.

Если доказано наличие *H.pylori* инфекции, распространенность процесса находится в пределах IE стадии и отсутствует транслокация t(11; 18), то таким пациентам обязательно показана анти *H.pylori* терапия (рисунок 40.8).

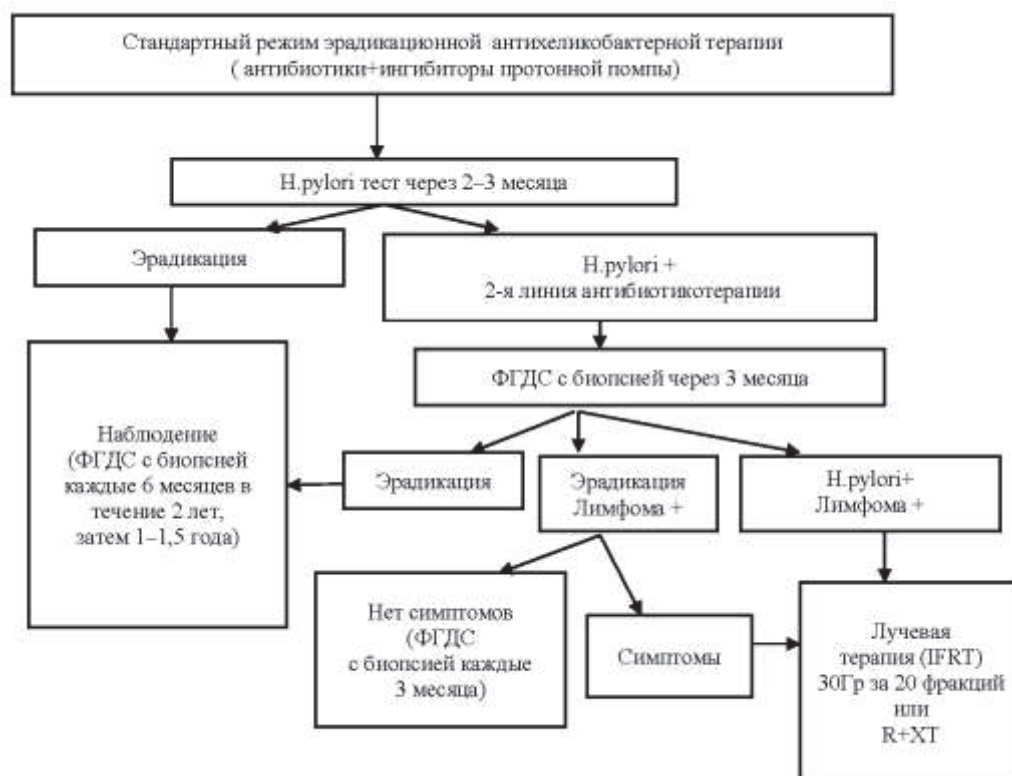


Рисунок 40.8 – Лечебный алгоритм *H.pylori* позитивной MALT-лимфомы желудка I-II E1 ст

Наиболее часто используется следующий режим:

Ингибиторы протонной помпы (Омепразол 20 мг или Пантопризол 40 мг или Лансопризол 30 мг) внутрь два раза в день за 30 мин до еды;

Амоксициллин 1000 мг внутрь два раза в день за 30 мин до еды;

Кларитромицин 500 мг внутрь два раза в день за 30 мин до еды;

Продолжительность лечения 14 дней.

При непереносимости амоксициллина его заменяют Метронидазолом – по 500 мг внутрь два раза в день во время еды.

Добиться эрадикации удается в 50–80 % случаев, а медиана времени наступления полной регрессии составляет пять месяцев. Опухоли с транслокациями t (11; 18) или t (1; 14) не чувствительны к антибактериальной терапии. При наличии таких транслокаций методом выбора является лучевая терапия.

Эрадикация *H. Pylori* может способствовать регрессии лимфомы и длительному ремиссии у большинства пациентов. Время до наступления ремиссии может колебаться от нескольких до 12 месяцев. Таким образом, у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, вместе с эрадикацией *H. Pylori*, но имеющих резидуальные гистологические признаки лимфомы, имеет смысл выдержать интервал как минимум 12 месяцев перед переходом на другую терапию.

В *H. Pylori*-негативных случаях, в также при отсутствии эффекта от первичной антибактериальной терапии, в зависимости от стадии заболевания, показано применение лучевой или системной химиотерапии.

Хирургический метод не показал преимуществ в сравнении с более консервативными методами. В *H. Pylori*-негативных ситуациях и при персистенции лимфомного клона после эрадикационной антибиотикотерапии высокоэффективна лучевая терапия (РОД 1,5 Гр, СОД 30–40 Гр, 4 недели) на область желудка и регионарных лимфатических узлов.

Для пациентов с распространенным процессом показана системная химиотерапия в сочетании с ритуксимабом.

Алкилирующие препараты (циклофосфан, хлорамбуцил, бендамустин), а также флударабин показали высокую эффективность. Агрессивные антрациклин-содержащие режимы показаны к применению только в случаях болезни с агрессивным течением и большой опухолевой массой.

40.12.2. Диффузная В-клеточная лимфома желудка.

Должна быть лечена в соответствии с рекомендациями, разработанными для первичных диффузных В-клеточных лимфом других локализаций.

В основе наблюдения лежит регулярное эндоскопическое исследование желудка с многократными биопсиями. Первая гастроскопия должна быть проведена через 2–3 месяца после окончания терапии для подтверждения эрадикации *H. Pylori*; далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум дважды в год на протяжении первых 2-х лет.

В случаях персистирующей, но стабильной резидуальной болезни или гистологических рецидивах (без наличия отдаленных метастазов и/или эндоскопически отчетливой опухоли) может быть применена тактика «наблюдай и жди».

При других формах первичного экстранодального поражения (паращитовидная железа, щитовидная железа, орбита, легкое, кишечник, молочная железа, кожа и т.д.) тактика лечения определяется распространенностью процесса. В случаях, когда возможно радикальное хирургическое вмешательство, лечение начинается с операции. Если операция выполнена в объеме R0, то дополнительное лечение не требуется. Если радикальное хирургическое вмешательство невыполнимо, то методом выбора является лучевая терапия в СОД 24–30 Гр за 12–20 фракций. При экстранодальном поражении в большинстве случаев в клинический объем облучения (СТВ) включается весь пораженный орган (например желудок, слюнная железа, щитовидная железа и т.д.). Для молочной железы, мягких тканей, костей и локализованного облучения кожи после проведения ПХТ возможно включение в СТВ части пораженного органа.

При распространенных формах – химиотерапия в тех же режимах, как и при MALT-лимфоме желудка.

40.13. Лимфомы из клеток маргинальной зоны.

40.13.1. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки.

Это особый тип лейкемически протекающей В-клеточной лимфомы и составляет около 1 % среди всех НХЛ. В клинической картине доминирует спленомегалия. Лимфоаденопатия отступает на второй план. В большинстве случаев имеется поражение костного мозга.

Лечение как и при фолликулярной лимфоме. Если имеется гиперспленизм, показана спленэктомия.

40.13.2. Нодальная лимфома В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны.

Течение индолентное, не имеет склонности к ранней диссеминации. Лечение – как при фолликулярной лимфоме.

40.14. Мантйно-клеточная лимфома.

Составляет 4–10 % от всех вариантов НХЛ. В подавляющем большинстве случаев лимфома развивается из В-клеток, не имеющих мутаций гена *IGHV*. При этом возникают как нодальные, так и экстранодальные очаги поражения и процесс, в связи с агрессивным течением, диагностируется, как правило, в распространенных стадиях.

У части пациентов лимфома развивается из В-клеток с мутациями гена *IGHV* и имеет гиперэкспрессию протеина *SOX11*. При этом чаще наблюдается индолентное течение процесса, при котором показана выжидательная тактика. Химиотерапия начинается при появлении признаков агрессивного течения (таблица 40.16).

Таблица 40.16

Признаки агрессивного течения

Индолентный вариант	Агрессивный вариант
<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие симптомов • ECOG 0-1 • ЛДГ \leq ВГН • Ki-67 < 30 % • опухолевые клетки в периферической крови • лимфатические узлы, как правило, интактны 	<ul style="list-style-type: none"> • В-симптомы • МПИ \geq 4 • ЛДГ > ВГН • Ki-67 > 30 % • бластоидный вариант опухоли • хромосомные аномалии \geq 3 • делеция 17p/мутация TP 53

Оптимальные режимы лечения мантйно-клеточной лимфомы пока не определены.

При I–II ст. (диагностируется редко) проводится химиолучевое лечение: R-СНОР \times 4–6 курсов с последующим облучением зоны исходного поражения и смежных областей в РОД 1,8–2 Гр до СОД 40 Гр. При достижении полной регрессии – высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых аутологичных гемопоэтических клеток, при противопоказаниях к ней – поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 3 месяца в течение 2-х лет.

Выбор программы лечения конкретного пациента с распространенностью процесса в пределах III–IV ст. определяется его возрастом и сопутствующей патологией (рисунок 40.9.).

Пациентам в возрасте < 65 лет, без выраженной сопутствующей патологии, т.е. кандидатам для высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, проводятся 4 альтернирующих курса R-СНОР и R-DHAP. Если получена полная или частичная регрессия, то проводятся еще 2 курса и затем высокодозная химиотерапия. В последующем – поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 3 месяца в течение 2-х лет.

Пациентам в возрасте >65 лет и более молодым (не кандидатам для высокодозной химиотерапии) с учетом сопутствующей патологии и побочных эффектов химиотерапевтических режимов лечение проводится с использованием схем: R-EPOCH, R-DA-EPOCH, R-CHOP, R-бендамустин, R-бортезомиб.

Для лечения пациентов старше 70 лет с тяжелым общим состоянием проводится только монокимиотерапия.

При возникновении рецидива или прогрессирования болезни после двух линий химиотерапии, одна из которых включала бортезомиб, может быть применен леналидомид. Возможность его назначения определяется мультидисциплинарным консилиумом специалистов онкологического центра.

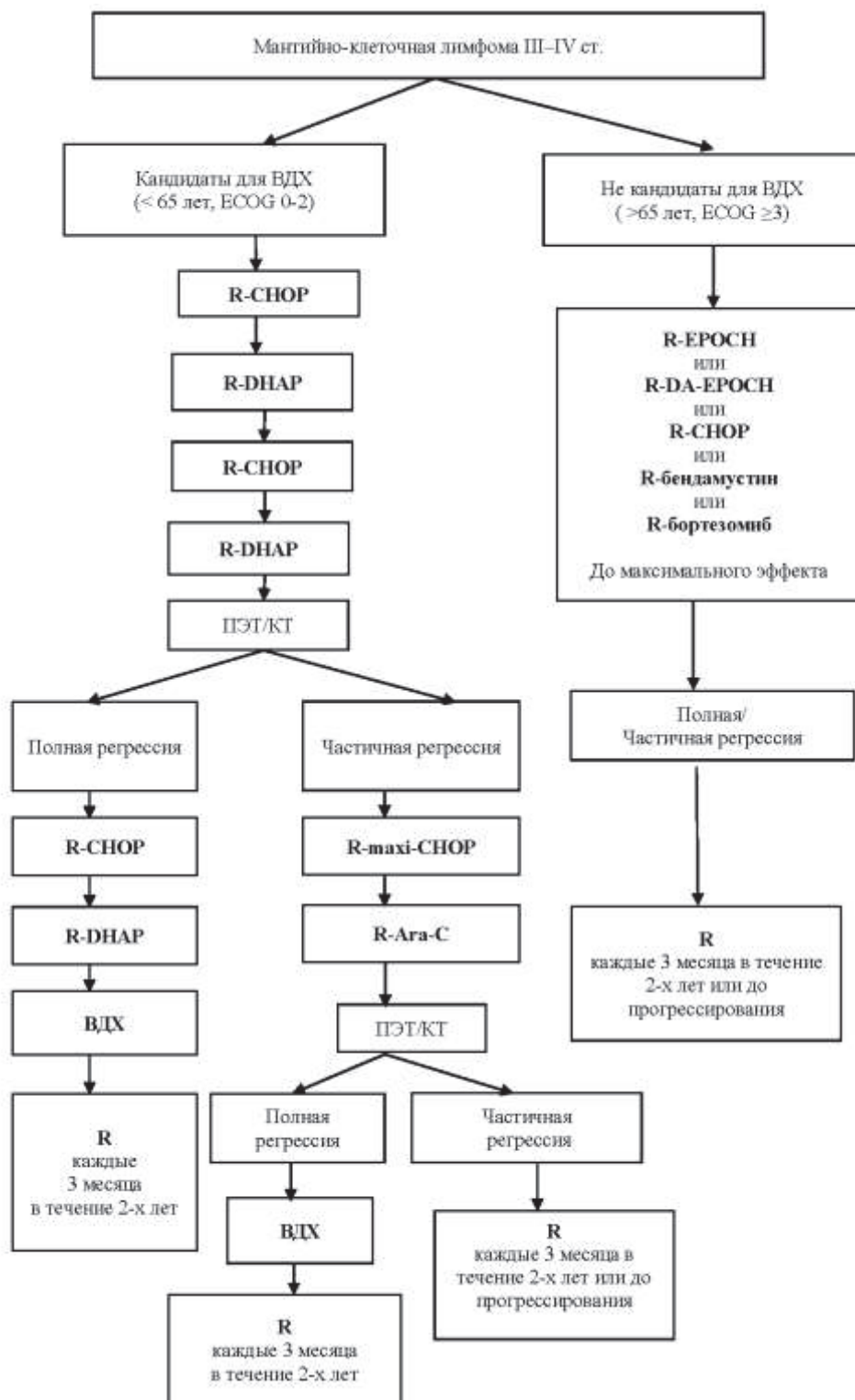


Рисунок 40.9 – Общий план лечения пациентов с мантийно-клеточной лимфомой

40.15. Лимфома Беркитта.

Среди всех вариантов НХЛ этот тип опухоли составляет 2 %. Отличается крайне агрессивным течением, наиболее частой локализацией опухоли у заболевших европейцев (спорадический тип) являются абдоминальные лимфатические узлы и толстая кишка с вторичным вовлечением мезентериальных лимфатических узлов, яичников, почек, молочных желез. Поражение костного мозга наблюдается примерно у 20 % пациентов, центральной нервной системы – в 60–70 % случаев.

Лимфома Беркитта – одно из самых быстро пролиферирующих злокачественных новообразований, содержит 100 % делящихся клеток и время удвоения в среднем составляет 25 часов. В связи с этим она относится к «ургентным» онкологическим заболеваниям. Проведение всего объема диагностических мероприятий должно быть выполнено в максимально короткий промежуток времени. Лечение должно быть начато сразу же после установления диагноза.

Стадирование процесса проводится по системе AnnArbor (реже) или по системе StJude/Murphy (чаще).

Таблица 40.17

Стадирование лимфомы Беркитта (Jude/Murphy, 1980)

Стадия	Проявления
I	Одиночная опухоль (экстранодальная) или одна анатомическая зона (нодальная) за исключением средостения и абдоминальной области
II	Одиночная опухоль (экстранодальная) с региональными лимфатическими узлами. Две экстранодальные опухоли в сочетании или без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта в сочетании или без вовлечения мезентериальных лимфатических узлов. Два или более нодальных очага по одну сторону диафрагмы.
III	Полностью резецированные абдоминальные опухоли.
III	Поражение по обе стороны диафрагмы: а) две экстранодальные опухоли; б) два и более нодальных очага. Все первичные внутригрудные опухоли; Все первичные интраабдоминальные опухоли (медиастинальные, плевральные, тимуса). Все первичные интраабдоминальные очаги больших размеров. Все первичные параспинальные или эпидуральные опухоли независимо от наличия других опухолей.
IIIA	Ограниченные брюшной полостью, но нерезектабельные опухоли.
IIIB	Распространенные мультиорганные абдоминальные опухоли.
IV	Любое вышеуказанное проявление болезни с поражением ЦНС или костного мозга.

Основным методом лечения лимфомы Беркитта является химиотерапия (модифицированные протоколы: NHL-BFM для зрелых В-клеточных лимфом и CODOX-M/IVAC с добавлением ритуксимаба).

К обязательным компонентам лечения относится профилактика поражения ЦНС. Учитывая неблагоприятный прогноз и склонность к ранней диссеминации, при лечении лимфомы Беркитта используется многокомпонентная химиотерапия с соблюдением принципов лечения острого лимфобластного лейкоза и использования высоких доз метотрексата.

Лечение должно начинаться как можно быстрее с момента установления диагноза.

40.15.1. Лечение по модифицированному протоколу NHL-BFM.

Химиотерапия состоит из блоков, проводимых каждые 3 недели. Успех лечения во многом зависит от соблюдения такого временного интервала. Большинству пациентов требуется проведение первичной профилактики нейтропении: филграстим 5 мкг/кг подкожно, ежедневно, в течение 7 суток, начиная через 24–72 часа после окончания курса

химиотерапии. Как альтернатива – однократная инъекция пэгфилграстима после окончания химиотерапии.

Число блоков зависит от Группы риска (таблица 40.18).

Таблица 40.18

Группы риска

Группа риска 1	первичная опухоль макроскопически полностью удалена.
Группа риска 2	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью: только экстраабдоминальное поражение; интраабдоминальная локализация при показателях ЛДГ, не более 500 до начала ПХТ после инициальной операции.
Группа риска 3	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, и имеет место хотя бы один из ниже перечисленных признаков: а) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ более 500 перед началом ПХТ после инициальной операции; б) поражение ЦНС; в) поражение костного мозга; г) мультифокальное поражение костей.

Пациенты Группы риска 1 получают два блока химиотерапии А-В. У пациентов Группы риска 2 химиотерапия состоит из 4-х блоков: АА-ВВ-АА-ВВ. Пациенты Группы риска 3 получают шесть блоков: АА-ВВ-АА-ВВ-АА-ВВ (рисунок 40.10).

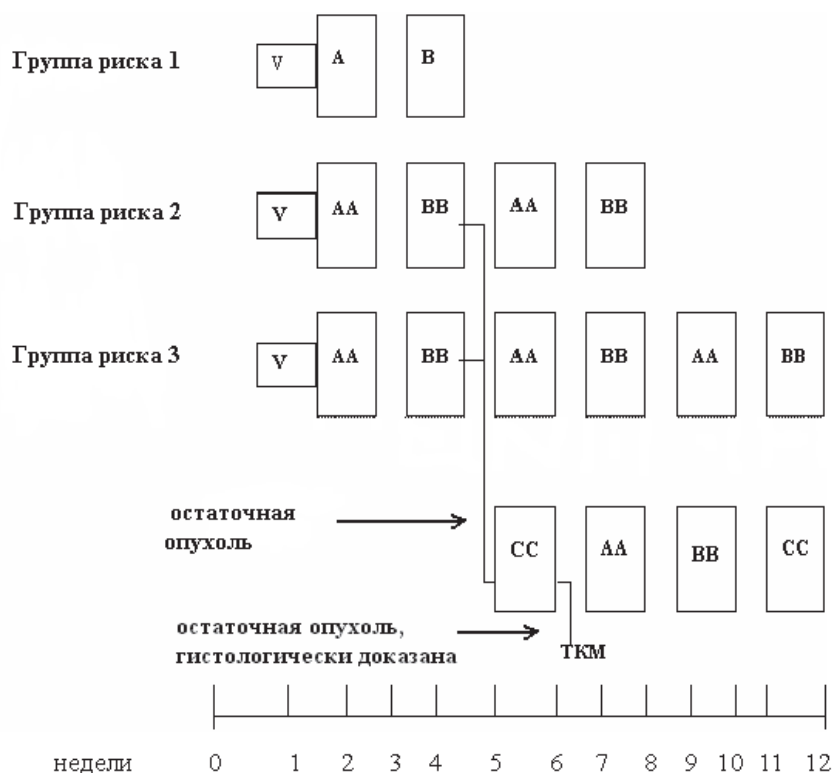


Рисунок 40.10 – Общий план лечения пациентов лимфомой Беркитта в зависимости от Группы риска

При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70 % после 2-х блоков химиотерапии, прогрессирование процесса) дальнейшая терапия проводится по схеме: СС-АА-ВВ-СС. При отсутствии эффекта на блок СС обсуждается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Перед началом основной химиотерапии всем пациентам с целью предупреждения синдрома лизиса опухоли обязательно проводится циторедуктивная предфаза (V) на фоне

гидратации (1,5–2 л/м²), одновременно пациенты получают аллопуринол в дозе 560 мг в первые два дня и затем по 300 мг ежедневно.

Предфаза (V):

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Дексаметазон 16 мг внутрь 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Дексаметазон (4 мг), метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг) интратекально 1 день.

Основные блоки химиотерапии начинаются сразу же после завершения предфазы. Введение цитостатиков осуществляется на фоне непрерывной гидратации (1,5–2 л/м²). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 3 л/м² в/в, регидратация осуществляется не менее 6 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин вводится 10 % от расчетной дозы препарата, затем в течение 23,5 ч вводится оставшаяся расчетная доза. В первом блоке АА доза метотрексата может быть снижена до 500 мг/м² у пациентов старше 50 лет или при ограничении функции почек или при наличии у пациентов серозного выпота (асцит, плеврит). После окончания введения метотрексата продолжается гипергидратация еще в течение двух суток. Через 42 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината каждые 6 ч. Введение кальция фолината продолжается до тех пор, пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не станет менее 0,05 мкмоль/л.

Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови (рисунок 40.11.). За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в дозе 2 г/м² (блок СС) показано внутривенное введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 150 мг/м², в дни введения цитарабина в указанной выше дозе обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день, и физиологическим раствором в виде глазных капель, которые чередуются с каплями с кортикостероидами – 6 раз в день.

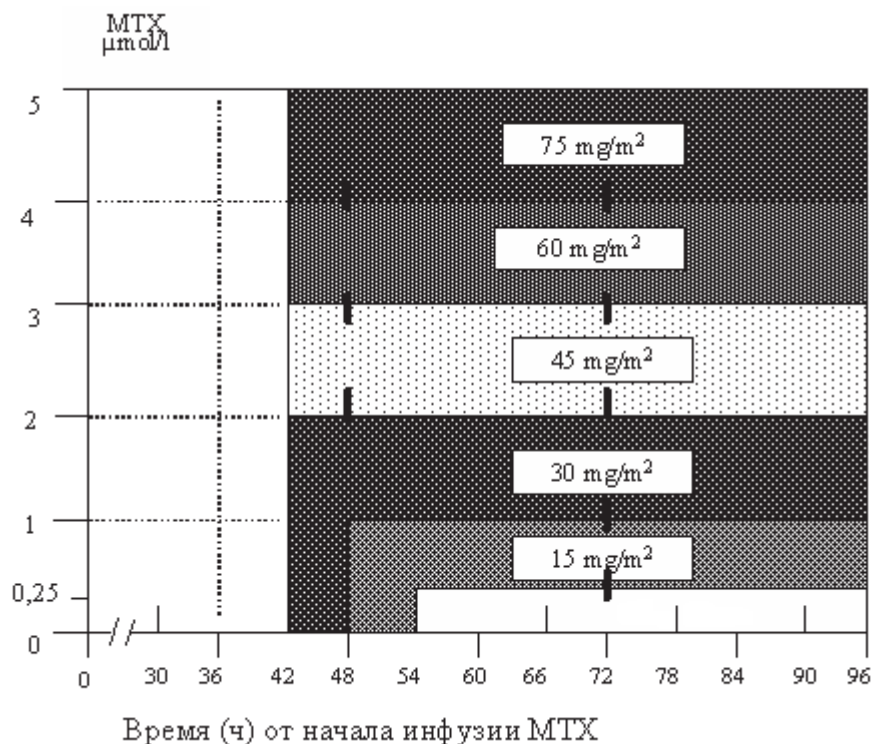


Рисунок 40.11 – Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин

(по 500–750 мг 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1–0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клиничко-лабораторных исследований.

Блок А:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м²/день внутрь (внутривенно) 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (4 мг) интратекально 1-й день.

Блок В:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 4,5 дни.

Метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (10 мг) интратекально 1-й день.

Блок АА:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1, 5 дни.

Блок ВВ:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь (внутривенно) 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.
 Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

Блок СС:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно в течение 3-х часов каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4,5 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин. 1,2 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

40.15.2. Лечение по протоколу R-CODOX-M/R-IVAC.

Программа лечения зависит от Группы риска (низкий или высокий), к которой относится пациент. Низкий риск – у пациента имеются 3 или все показатели: ЛДГ ≤ ВГН, статус ECOG – 0–1, стадия I–II, не более одного экстранодального опухолевого поражения (костный мозг, желудочно-кишечный тракт, ЦНС). Высокий риск – у пациента имеются 2 или более показателя: ЛДГ > ВГН, статус ECOG – 2–4, стадия III–IV, более одного экстранодального опухолевого поражения. Интервал между курсами химиотерапии должен быть минимальным. Следующий курс нужно начинать, когда в периферической крови количество нейтрофилов ≥ 1,0 × 10⁹/л и тромбоциты ≥ 75,0 × 10⁹/л.

Лечение начинается с предфазы как и по протоколу BFM. Методики всей общей сопроводительной терапии, инфузионной терапии при введении высокодозного метотрексата и сопроводительной терапии при введении цитарабина такие же как в протоколе BFM.

Общий план лечения пациентов и режимы химиотерапии представлены на рисунке 40.12 и в таблицах 40.19, 40.20.

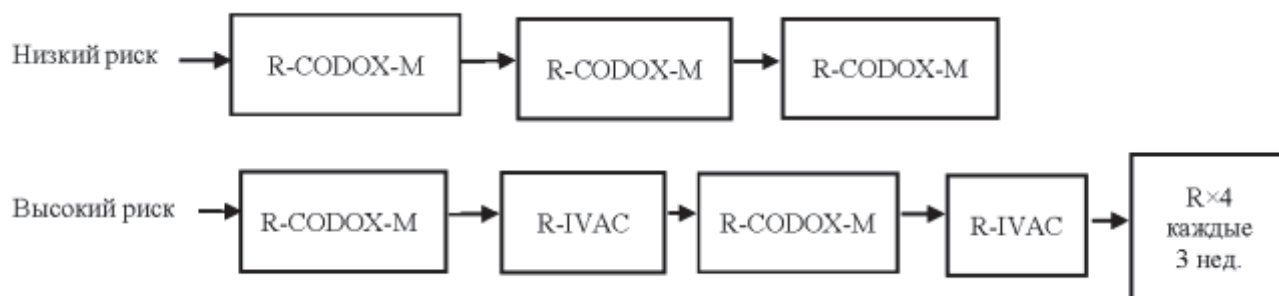


Рисунок 40.12 – Общий план лечения пациентов лимфомой Беркитта по протоколу R-CODOX-M/R-IVAC в зависимости от Группы риска

Таблица 40.19

Режим R-CODOX-M

R-CODOX-M, дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ритуксимаб 375 мг/м ²	x															
Циклофосфамид 800 мг/м ²	x	x														
Доксорубицин 50 мг/м ²	x															
Винкристин 1,5 мг/м ²	x														x	
Аллопуринол 300 мг/день	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Метотрексат [*] 3000 мг/м ² в течение 2 ч.															x	
Лейковорин 30 мг/м ² 4 раза в сутки через 24 ч после начала введения метотрексата до уровня метотрексата в сыворотке крови < 0,05 мкмоль/л																x
Метотрексат 12 мг ИТ	x															
Цитарабин 50 мг ИТ			x													
Пэгфилграстим 6 мг			x													

При отсутствии пэгфилграстима – филграстим 5 мг/кг/сутки, 3–10-е сутки
Если до начала лечения было поражение ЦНС, то цитарабин 50 мг вводится ИТ на 3 и 5-й дни на 1-ом курсе
* У пациентов в возрасте > 65 лет метотрексат вводится в дозе 1000 мг/м ² в течение 2 ч

Таблица 40.20

Режим R-IVAC

R-IVAC, дни	1	2	3	4	5	6
Ритуксимаб 375 мг/м ²	x					
Цитарабин 2 г/м ² каждые 12 часов 4 введения	xx	xx				
Ифосфамд 1500 мг/м ²	x	x	x	x	x	
Месна 360 мг/м ² каждые 3 часа	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Этопозид 60 мг/м ²	x	x	x	x	x	
Метотрексат 12 мг ИТ					x	
Пэгфилграстим 6 мг						x
При отсутствии пэгфилграстима – филграстим 5 мг/кг/сутки, 6–11-е сутки						
Если до начала лечения было поражение ЦНС, то цитарабин 50 мг вводится ИТ и на 3-й день 1-го курса						

40.16. Лимфобластная из В-клеток предшественников лимфома, лимфобластная из Т-клеток предшественников лимфома.

Для лечения этих вариантов лимфом обычно используются единые программы лечения. Пациенты при отсутствии соматических противопоказаний получают терапию в соответствии с модифицированным протоколом лечения NHL-BFM. Стратегия терапии определяется стадией болезни (рисунок 40.13).

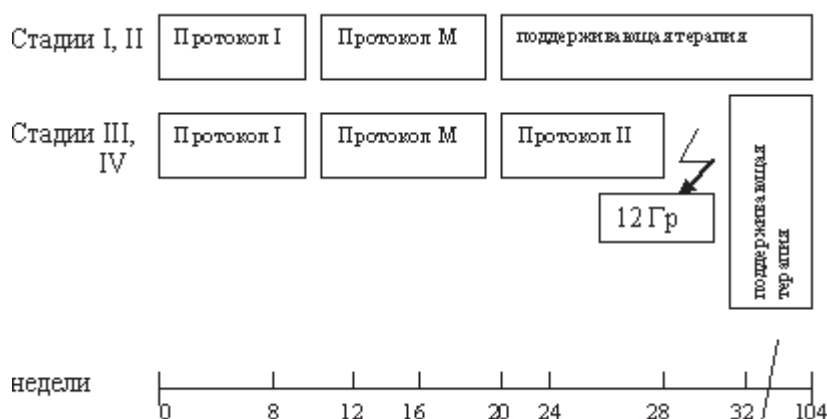


Рисунок 40.13 – Схема лечения лимфобластной из В-клеток предшественников лимфомы, лимфобластной из Т-клеток предшественников лимфомы

У пациентов 1–2-й стадий заболевания лечение включает Протокол I, Протокол M и поддерживающую терапию. При 3–4-й стадии пациенты получают Протокол I, Протокол M, Протокол II, облучение головного мозга и поддерживающую терапию. Интервалы между Протоколом I, Протоколом M и Протоколом II составляют 2 недели. Облучение головного мозга у пациентов 3–4 стадиями (РОД 1,8 Гр СОД 12,6 Гр) начинается сразу же после завершения Протокола II. Поддерживающая химиотерапия начинается через 2 недели после завершения предшествующего этапа лечения и продолжается 1,5 года. При проведении Протокола I у пациентов с большой массой опухоли во избежание синдрома лизиса опухоли начальная доза преднизолона должна составлять 0,2–0,5 мг/кг/день с постепенным повышением дозы в течение 5-ти дней до 60 мг/м². При применении L-аспарагиназы имеется опасность развития гипергликемии, нарушений со стороны свертывающей системы крови, а также токсических осложнений со стороны поджелудочной железы (амилазный синдром или аспарагиназный панкреатит).

Необходим контроль показателей коагулограммы (особенно фибриногена, уровень фибриногена должен превышать 1 г/л) 1–2 раза в неделю, панкреатической амилазы и диастазы мочи, УЗИ/КТ поджелудочной железы (по показаниям). Началу 2-й фазы Протокола I (36 день), Протокола M и Протокола II должны соответствовать следующие гематологические показатели: лейкоциты $\geq 2000/\text{мм}^3$, Гранулоциты $\geq 1500/\text{мм}^3$, тромбоциты $\geq 100\ 000/\text{мм}^3$.

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500–750 мг 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю, препарат не назначается на протоколе M); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1–0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

Протокол I:

Преднизолон по 20 мг/м² 3 раза в день внутрь 1–28 дни (редукция дозы с 29 дня на 50 % каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22, 29 дни.

Даунорубицин 30 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м² внутривенно 1-часовая инфузия 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 36, 64 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно перед введением циклофосфамида на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь 36–63 дни (всего 28 дней).

Цитарабин 75 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 38–41 дни (4 введения), 45–48 дни (4 введения), 52–55 дни (4 введения), 59–62 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 0,15,29,45,59 дни.

Протокол M (начинается через 2 недели после Протокола I).

6-меркаптопурин 25 мг/м² внутрь 1–57 дни.

Метотрексат 3000 мг/м² внутривенно 24-часовая инфузия 8,22,36,50 дни.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения).

Метотрексат 15 мг интратекально 8,22,36,50 дни.

Протокол II (начинается через 2 недели после Протокола M).

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь за 3 приема 1–21 дни (редукция дозы с 22 дня на 50 % каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22, 29 дни.

Доксорубицин 30 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 11, 15, 18 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 36-й день.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно перед введением циклофосфамида, на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь 36–49 дни (всего 14 дней).

Цитарабин 75 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 38–41 дни (4 введения), 45–48 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 38, 45 дни.

Поддерживающая терапия.

Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после завершения основных блоков лечения и продолжается в течение 1,5 лет. Используются: 6-меркаптопурин –

50 мг/м² ежедневно внутрь за один прием вечером; метотрексат – еженедельно 20 мг/м² внутрь.

Коррекция доз обоих препаратов осуществляется в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов (таблица 40.21).

Таблица 40.21

Дозы препаратов в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов

Количество лейкоцитов/мкл	Доза 6-меркаптопурина и метотрексата
Менее 1000	0 %
От 1000 до 2000	50 %
От 2000 до 3000	100 %
Более 3000	150 %
Лимфоциты менее 300/мкл	50 %

При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70 % на 33-й день протокольного лечения или прогрессирование опухоли) дальнейшая терапия проводится по альтернирующим блокам протокола Группы высокого риска (рисунок 40.14). При поражении костного мозга выполняются диагностические миелограммы на 15-й, 33-й и 71-й дни протокольного лечения. На протокол Группы высокого риска переводятся также пациенты с наличием на 71-й день протокольного лечения (перед началом проведения Протокола М) остаточной опухоли, содержащей жизнеспособные клетки по данным морфологического исследования.

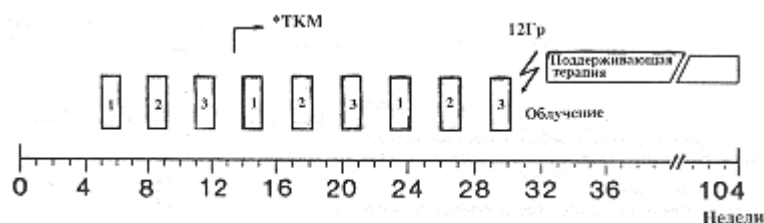


Рисунок 40.14 – Схема терапии Группы высокого риска

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500–750 мг 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1–0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинко-лабораторных исследований.

Блок 1:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1, 6 дни.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (2 дозы) 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (рисунок 16).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

Блок 2:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Даунорубицин 50 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 400 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 100 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

Блок 3:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (4 введения) 1, 2 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 3, 4, 5 дни.

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 5-й день.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно, струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м², также в дни введения цитарабин обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день.

После 9-ти блоков химиотерапии проводится облучение головного мозга (РОД 1,8 Гр СОД 12,6 Гр), через 2 недели после завершения облучения начинается поддерживающая химиотерапия (6-меркаптопурин+метотрексат в течение 1,5 лет).

При наличии остаточной опухоли после 3-х блоков обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии.

40.17. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Течение заболевания – агрессивное. При прогрессировании наступает трансформация в высокозлокачественные варианты лимфом, в том числе и В-клеточного типа.

В начале заболевания для лечения может использоваться гормонотерапия преднизолоном 30–40 мг в сутки или реже 1 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней. При прогрессировании болезни и трансформации болезни в НХЛ высокой степени злокачественности для лечения используются схемы СНОР или ДНАР.

Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и проведении лучевой терапии решается индивидуально.

Т-клеточная лимфома взрослых.

Стандартных режимов лечения не существует. Предпочтительно участие в клинических исследованиях. Лечение пациентов начинают с химиотерапии по схемам СНОР или DA-ЕРОСН 6–8 курсов. Лучевая терапия после завершения химиотерапии проводится только на зоны с неполной регрессией опухоли и на очаги с исходно большой опухолевой массой в СОД 36–40 Гр за 18–20 фракций.

У всех пациентов независимо от стадии, при достижении полной ремиссии, необходимо обсуждать вопрос о проведении высокодозной терапии с аллотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

40.18. ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-позитивная, анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-негативная, периферическая Т-клеточная лимфома.

Стандартными методами лечения является химиотерапия по схеме СНОР, СНОЕР, DA-ЕРОСН. Если опухоль экспрессирует CD20 антиген к лечению должен быть добавлен ритуксимаб.

При I и II стадиях у пациентов Группы низкого и промежуточного низкого риска (aaPI <1) после проведения 4–6 курсов химиотерапии проводится облучение пораженных зон в режиме обычного фракционирования в дозе 30–40 Гр за 15–20 фракций.

При I и II стадия пациентам Группы высокого и промежуточного высокого риска (aaPI ≥2) и при III–IV стадиях заболевания проводится 6–8 курсов химиотерапии. Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и проведении лучевой терапии решается индивидуально.

40.19. Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома.

По крайней мере, у четверти пациентов наблюдается спонтанная регрессия опухоли. Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях. При множественных поражениях кожи – лечение как при синдроме Сезари.

40.20. Первичная кожная центрофолликулярная лимфома.

Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях. При множественных поражениях кожи используется внутриопухолевое введение стероидов, монотерапия ритуксимабом, хлорамбуцил ± ритуксимаб, режим CVR± ритуксимаб. При экстракожном распространении болезни – лечение как при фолликулярной лимфоме.

40.21. Первичная кожная гамма-дельта Т-клеточная лимфома.

Прогноз крайне неблагоприятный. Стандартных схем лечения не существует. Используются различные режимы полихимиотерапии и локальное облучение.

40.22. Первичная кожная CD4-позитивная мелко/среднеклеточная Т-клеточная лимфома.

При одиночных поражениях кожи используется хирургические или лучевые методы лечения. При множественных поражениях – химиотерапия по схеме СНОР. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

40.23. Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропическая цитотоксическая Т-клеточная лимфома.

Стандартных схем лечения не существует. При одиночных поражениях используется лучевая терапия, при множественных опухолевых очагах – различные схемы химиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

40.24. Т-клеточная лимфома энтеропатического типа.

Заболевание проявляется клинически изъязвлениями тонкой кишки. При этом часто имеются множественные перфорации.

Лечение проводится как экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

40.25. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома.

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома встречается преимущественно у молодых мужчин. Клиническое течение крайне агрессивное, имеются В-симптомы, гепатоспленомегалия, нейтропения, тромбоцитопения.

Терапевтическая стратегия не разработана. Обосновано применение схемы СНОР.

40.26. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.

При данном заболевании помимо поражения придаточных пазух носа могут поражаться кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, верхние дыхательные пути, редко орбита.

Факторы риска для НК/Т-клеточной лимфомы:

Возраст >60 лет	Инвазия опухоли в кости или кожу
В-симптомы	Высокий Ki-67 (>30 %)
ЕСОG > 2	Концентрация вируса Эпштейна-Барр > 6,1x10 ⁷ копий/мл
Уровень ЛДГ >N	
Поражение регионарных лимфоузлов	

При I стадии заболевания с назальным поражением без наличия факторов риска показано проведение лучевой терапии на зоны опухолевого поражения в СОД не менее 50 Гр.

При I стадии заболевания с назальным поражением и наличием факторов риска, а также II стадии в зависимости от состояния пациента и сопутствующей патологии лечение проводится по одной из следующих схем:

лучевая терапия (РОД 1,8–2 Гр, СОД 40–50 Гр) с радиосенсибилизацией цисплатином в дозе 30 мг/м² в неделю. Через 3–5 недель после окончания облучения 3 курса химиотерапии по схеме VIPD;

3 курса химиотерапии по схеме VIPD, затем лучевая терапия (РОД 1,8–2 Гр, СОД 40–50 Гр);

2 курса химиотерапии по схеме SMILE, затем лучевая терапия (РОД 1,8–2 Гр, СОД 40–50 Гр).

В ходе лечения выявляется и количественно определяется ДНК вируса Эпштейна-Барр методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При обнаружении вирусной ДНК в количестве 6,1x10⁷ копий/мл и более существует высокая вероятность резистентности опухоли к проводимому лечению.

При III–IV стадиях заболевания проводится химиотерапия по схеме VIPD, DeVIC, SMILE.

40.27. Подкожная панникулородобная Т-клеточная лимфома.

Составляет менее 1% от всех НХЛ. Характеризуется узловой инфильтрацией подкожной клетчатки. Лимфаденопатия не характерна. Локализуется преимущественно в области конечностей и туловища. У некоторых пациентов может наблюдаться гемофогоцитарный синдром (панцитопения, лихорадка, гепатоспленомегалия). Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25+/-; TCRαβ+/-; TCRγδ-/+.

Течение агрессивное, стандартные методы лечения не разработаны. Для лечения используется системная полихимиотерапия с использованием алкилирующих препаратов, кортикостероидов, флударабина.

40.28. Режимы химиотерапии, используемые для лечения НХЛ

40.28.1. СНОР:

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.2. R – СНОР:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² в 1-й день внутривенно до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.3. FC:

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

40.28.4. R-FC:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно в течение 20–30 минут в 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

40.28.5. FM:

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.6. R-FM:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.7. CVP:

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.8. R-CVP:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² в 1-й день внутривенно до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.9. FCM:

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

40.28.10. R-FCM:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

40.28.11. Ритуксимаб монотерапия:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в неделю, 4 введения.

При отсутствии прогрессирования в течение 6 месяцев после 4-го последнего введения ритуксимаба 375 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 месяца, всего 8 введений в течение 2-х лет.

40.28.12. Ритуксимаб поддерживающая терапия у пациентов с полной или частичной регрессией опухоли после индукционной химиотерапии/химиоиммунотерапии по поводу рецидива фолликулярной лимфомы.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в 3 месяца, всего 8 введений.

Начало лечения через 6 месяцев после последнего курса индукционной терапии при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

40.28.13. Хлорамбуцил 6 мг/м² (суточная доза 10 мг) ежедневно внутрь или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400–500 мг.

или

Хлорамбуцил 16 мг/м² (25–30 мг в сутки) 5 дней ежедневно внутрь с повторением таких 5-дневных курсов ежемесячно в течение 1–2 лет.

40.28.14. DНАР:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м² внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²) с постгидратацией.

Интервал между курсами 21–28 дней.

40.28.15. ESHAP:

Этопозид 40 мг/м² внутривенная 60-минутная инфузия 1, 2, 3, 4-й дни.

Метилпреднизолон 500 мг внутривенно 15-минутная инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Цисплатин 25 мг/м²/день, 1, 2, 3, 4-й дни, 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин 2000 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия, начинается непосредственно после окончания инфузии цисплатина, 5-й день с постгидратацией.

Интервал между курсами 21–28 дней.

40.28.16. MINE:

Месна 400 мг/м²/день внутривенно струйно часы 0, 4, 8, день 1, 2, 3-й.

Ифосфамид 1330 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1, 2, 3-й дни с пред- и постгидратацией.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, день 1-й.

Этопозид 65 мг/м² внутривенно 60-минутная инфузия 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 21–28 дней.

40.28.17. ICE:

Этопозид 100 мг/м² внутривенно 60-минутная инфузия, 1, 2, 3-й дни.

Ифосфамид 5 г/м² и Месна 5 г/м² смесь в одном флаконе, внутривенная 24-часовая инфузия 2-й день с пред- и постгидратацией.

Карбоплатин АUC 5 внутривенно в течение 30 минут 2-й день.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор с 5 по 12-й дни.

Интервал между курсами 14 дней.

40.28.18. GEMOX:

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия 1-й день

Оксалиплатин 100 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия, 1-й день

Интервал между курсами 14–21 день.

40.28.19. GDP:

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия, 1-й и 8-й дни

Цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1-й день

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь, 1, 2, 3, 4-й дни.

Интервал между курсами 21 день.

40.28.20. CEP:

Циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин, 1-й и 8-й дни.

Этопозид 70 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин, 1, 2, 3-й дни.

Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1–10-й.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–10-й.

Интервал между курсами 28 дней.

40.28.21. DA-EPOCH (Dose-adjustedEPOCH):

Этопозид 50 мг/м²/сутки в/в 96 часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м²/сутки внутривенная 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубицин 10 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1–5-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 6 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 5x10⁹/л.

Интервал между курсами 21 день.

40.28.22. Флударабин 25 мг/м² внутривенно, 30-минутная инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между курсами 28 дней.

40.28.23. R-F:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно, 30-минутная инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между курсами 28 дней.

40.28.24. Циклофосфамид 50–200 мг внутрь ежедневно. Дни 1–14-й.

Промежуток между курсами 14 дней, т.е. начало следующего курса на 28 день от начала предыдущего.

40.28.25. EPOCH:

Этопозид 50 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубицин 10 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20–30 минут, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 5 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 10 x10⁹/л с 5 по 12 дни.

Интервал между курсами 21 день.

Каждая суточная доза цитостатиков для длительной инфузии разводится в одном флаконе. Во время инфузии флакон должен быть защищен от света.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты должны получать ко-тримоксазол 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) по 480 мг 2 раза в день.

40.28.26. CNOP:

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Митоксантрон 20 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

40.28.27. VIPD:

этопозид 150 мг/м², 90-минутная внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-й дни;

ифосфамид 1200 мг/м² 1-часовая внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-й дни;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1, 2, 3-й дни.

Цисплатин 30 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1, 2 и 3-й дни.

Дексаметазон 40 мг/сутки внутрь или внутривенно, 1, 2, 3 и 4-й дни.

Интервал между курсами 3 недели.

40.28.28. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия 1 раз в неделю в течение 7 недель.

После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2-недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

40.28.29. Интерферон-альфа 5–10 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю.

Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии.

40.28.30. Метотрексат 50 мг/м² внутримышечно, внутривенно, 1 раз в неделю. *Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии.*

40.28.31. R-B:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день,

Бендамустин 90 мг/м², внутривенно 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами 3–4 недели.

40.28.32. Гемцитабин+винорельбин:

Гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно, 1-й и 8-й дни.

Винорельбин 25–30 мг/м², внутривенно, 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы – каждые 3 недели (на 21-й день от начала предыдущего).

40.28.33. Гемцитабин+карбоплатин:

Гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно, 1-й и 8-й дни.

Карбоплатин АУС 6, внутривенно, 1-й день.

Повторные курсы – каждые 3 недели (на 21-й день от начала предыдущего).

40.28.34. R-бортезомиб:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й, 8-й и 15-й дни,

Бортезомиб 1,6 мг/м², внутривенно, в 1-й, 8-й и 15-й дни.

Повторные курсы – каждые 4 недели (на 28-й день от начала предыдущего).

40.28.35. R-maхi-СНОР:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;

Винкристин 1.4 мг/м² внутривенно;

Преднизолон 100 мг внутрь с 1-го по 5-й день;

Аллопуринол 300 мг внутрь 1 раз в день (цикл 1,2).

Повторные курсы – каждые 3 недели (на 21-й день от начала предыдущего).

40.28.36. R-Ara-C:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-ый день;

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно в течение 3-х часов в 1-ый день каждые 12 часов (2 введения);

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно в течение 3-х часов во 2-й день каждые 12 часов (2 введения);

Аллопуринол 300 мг внутрь 1 раз в день (цикл 1,2);

Ко-тримаксазол 480 мг один раз в день в течение 21 дня;

Ацикловир 400 мг внутрь 2 раза в день в течение 21 дня;

Итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в день в течение 14 дней;

Г-КСФ 300 мкг подкожно, начиная с 7-го дня, пока АЧН не будет 1×10^9 /л.

Повторные курсы – каждые 3 недели (на 21-й день от начала предыдущего).

40.28.37. DeVIC:

Дексаметазон 40 мг внутривенно 1 раз в день в 1–3-й дни;

Этопозид 67 мг/ м² внутривенно в течение 2-х часов 1 раз в день в 1–3-й дни;

Ифосфамид 1000 мг/ м² в течение 3-х часов 1 раз в день в 1–3-й дни

Карбоплатин 200 мг/ м² внутривенно в течение 30 минут в 1-й день

Поддерживающая терапия: Филграстим начинается при уровне лейкоцитов $< 2 \times 10^9$ /л или АЧН $< 1 \times 10^9$ /л и прекращается при уровне лейкоцитов $> 5 \times 10^9$ /л

Повторные курсы – на 21-й день от начала предыдущего.

40.28.38. SMILE:

За 12 часов до метотрексата начинается гидратация

Метотрексат 2 г/м² внутривенно в течение 6 часов в 1-й день

Кальция фолинат 15 мг/ м² внутривенно каждые 6 часов, начиная через 12 часов после окончания введения метотрексата, пока концентрация метотрексата не будет $< 0,1$ мкмоль/л;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 часа во 2–4-й дни;

Дексаметазон 40 мг внутривенно во 2–4-й дни;

Ифосфамид 1500 мг/ м² внутривенно во 2–4-й дни (+Месна);

Аспарагиназа 6000 Е/ м² внутривенно дни 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й

Филграстим начиная с 6 дня цикла пока уровень лейкоцитов не будет $> 5 \times 10^9$ /л.

Повторные курсы – каждые 4 недели (на 28-й день от начала предыдущего).

40.28.39. Леналидомид.

Начальная доза составляет 25 мг внутрь 1 раз/сутки в 1–21-й дни повторных 28-дневных циклов.

40.29. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Контрольные осмотры проводятся каждые 3 мес. на протяжении первых 2-х лет, каждые 6 мес. в течение последующих 3-х лет и затем 1 раз в год. Развернутый анализ периферической крови и определение уровня ЛДГ проводится на 3-й, 6-й, 12-й, и 24-м мес. наблюдения, а затем при появлении подозрительных симптомов. Оценку функции щитовидной железы проводят пациентам, получившим лучевую терапию на область шеи на 1-м, 2-м и 5-м годах наблюдения. После проведения лучевой терапии на область Грудной клетки в пременопаузальном возрасте, особенно в возрасте до 25 лет, женщин следует подвергать скринингу для исключения индуцированного рака молочной железы. Сначала по клиническим данным, а после 40–50 лет с помощью маммографии.

ГЛАВА 41

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНОГО КАНАЛА (С68.0)

41.1. Основные статистические показатели (таблица 41.1).

Таблица 41.1

Основные статистические показатели

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	9	5
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,1	0,1

Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	33,3	25,0
Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	11,1	0
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	22,2	25,0
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	33,3	50,0
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	42,9	14,3
Умерло от злокачественных новообразований	7	1
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0,1	0
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	77,8	20,0
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	71	64
Из них состоящих на учете 5 и более лет, %	67,6	76,6

Рак уретры является редкой патологией. К настоящему времени количество описанных случаев у мужчин немногим превысило 600, а у женщин – 1200. В связи с редкостью заболевания эпидемиологические данные отсутствуют.

41.2. Классификация.

41.2.1. Классификация TNM (8-е изд., 2016) (таблица 41.2).

Таблица 41.2

Классификация TNM

T – первичная опухоль (у женщин и мужчин)	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Нет признаков первичной опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная, полипоидная или веррукозная карцинома
Tis	Carcinoma in situ
T1	Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
T2	Опухоль распространяется на любые следующие структуры: губчатое тело, предстательную железу, периуретральные мышцы
T3	Опухоль распространяется на любые следующие структуры: пещеристое тело, за пределы капсулы простаты, переднюю стенку влагалища, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическая инвазия)
T4	Опухоль с инвазией других смежных органов (инвазия мочевого пузыря)
Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома простаты	
Tis-pi	Неинвазивная карцинома (carcinoma in situ) с поражением простатического отдела уретры
Tis-pd	Неинвазивная карцинома (carcinoma in situ) с поражением протоков простаты
T1	Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань (только в случае изолированного поражения простатического отдела уретры)
T2	Опухоль распространяется на любые следующие структуры: строму предстательной железы, губчатое тело, периуретральные мышцы
T3	Опухоль распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Герота

T3a	Опухоль распространяется на любые следующие структуры: пещеристое тело, за пределы капсулы простаты, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическая инвазия)
T4	Опухоль с инвазией других прилежащих органов (инвазия мочевого пузыря)

N – регионарные лимфатические узлы*

NX	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Метастаз в одном лимфатическом узле
N2	Множественные метастазы в лимфатических узлах

* Регионарными лимфатическими узлами для дистальной части уретры являются поверхностные и глубокие паховые, а для проксимальной – наружные подвздошные, запирательные и пресакральные

M – отдаленные метастазы

M0	Нет признаков отдаленного метастазирования
M1	Имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2	N1	M0
Стадия IV	T3	N0, N1	M0
	T4	N0, N1	M0
	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

41.2.2. Гистологическая классификация.

Гистологический тип опухоли уретры во многом зависит от ее анатомической локализации. У мужчин наиболее часто рак уретры встречается в бульбомембранозном отделе (60 %), затем – пенильном (30 %) и простатическом отделах (10 %). В 80 % случаев злокачественные опухоли уретры у мужчин представлены плоскоклеточным раком, в 15 % – переходноклеточным, 5 % составляют аденокарцинома, меланома, лимфома, параганглиома, саркома и недифференцированные опухоли.

Среди злокачественных опухолей простатического отдела уретры в 90 % случаев встречается переходноклеточный рак, и в 10 % – плоскоклеточный, для рака пенильного отдела уретры характерна обратная закономерность (10 % переходноклеточный, и 90 % плоскоклеточный). В бульбомембранозном отделе уретры плоскоклеточный рак встречается в 80 % случаев, переходноклеточный – в 10 % и недифференцированный – в 10 % случаев. У женщин в дистальном отделе уретры в подавляющем большинстве случаев отмечается плоскоклеточный рак, а в проксимальном – переходноклеточный.

При уротелиальных опухолях степень дифференцировки должна быть указана в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 [6], согласно которой опухоли уретры разделяют на уротелиальные с низким злокачественным потенциалом, low grade и high grade. Неуротелиальные злокачественные опухоли уретры разделяют на высокодифференцированные (G1), умереннодифференцированные (G2) и низкодифференцированные (G3).

41.3. Диагностические мероприятия.

41.3.1. Обязательный объем обследования:

физикальное исследование
уретроцистоскопия и бимануальная пальпация наружных половых органов с трансуретральной или игольной биопсией.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
рентгенография Грудной клетки

общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Ca, Na, Cl), щелочная фосфатаза), общий анализ мочи
коагулограмма, анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации), определение Группы крови и резус-фактора, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно)

41.3.2. Дополнительные методы обследования

КТ или МРТ таза и органов брюшной полости (при местно-распространенной первичной опухоли)

МРТ полового члена (инвазия кавернозных тел)

Остеосцинтиграфия (при подозрениях на опухолевое поражение костей скелета)

Ректоскопия (при подозрении на инвазию прямой кишки по данным бимануального исследования или при соответствующей симптоматике)

41.4. Общие принципы лечения.

В связи с редкостью рака уретры, ни одна из клиник в мире не обладает достаточным количеством наблюдений для тщательного изучения развития опухолевого процесса и проспективной оценки различных методов лечения. В результате, стандартизированные подходы к лечению первичного рака уретры отсутствуют.

В связи с анатомическими различиями лечение злокачественных опухолей уретры у мужчин и женщин целесообразно рассматривать отдельно.

41.4.1. Лечение злокачественных опухолей уретры у мужчин.

41.4.1.1. Хирургическое лечение.

Выбор метода хирургического вмешательства зависит от локализации, глубины инвазии и распространенности опухоли.

Локализованные опухоли передней уретры – ТУР, открытая резекция либо дистальная уретрэктомия с промежностной уретростомией

Местно-распространенный рост при расположении опухоли в дистальном отделе уретры – глансэктомия либо резекция полового члена с реконструкцией уретры.

Местно-распространенный рост при расположении опухоли в бульбомембранозном отделе уретры – радикальная цистпростатэктомия с тотальной пенэктомией (может потребоваться резекция лонной кости и прилежащей диафрагмы таза).

Паховая лимфаденэктомия проводится при метастатическом поражении паховых лимфатических узлов. Польза профилактической паховой лимфаденэктомии не доказана.

Локализованная злокачественная опухоль простатического отдела уретры – трансуретральная резекция

При обширном поражении предстательной железы и местно-распространенном процессе – цистпростатэктомия с широким иссечением смежных тканей и тазовой лимфаденэктомией.

41.4.1.2. Лучевая терапия.

При поверхностных опухолях или в случае отказа пациента от хирургического лечения возможно проведение радикальной лучевой терапии (в том числе, и брахитерапии) (СОД от 55 до 70 Гр).

41.4.2. Лечение злокачественных опухолей уретры у женщин.

41.4.2.1. Хирургическое:

Мелкие, экзофитные и поверхностные опухоли в области уретрального меатуса или переднего отдела уретры – локальная эксцизия, лазерная коагуляция

При местно-распространенном раке дистального отдела уретры возможно круговое иссечение дистального отдела уретры вместе с участком передней стенки влагалища.

В некоторых случаях возможно сохранение мочевого пузыря с последующим отведением мочи с помощью континентной везикостомы (илеовезикостомия или аппендиковезикостомия).

При поражении проксимального отдела уретры – передняя экзентерация (цистуретрэктомия), тазовая лимфодиссекция и широкое иссечение стенки влагалища либо полное его удаление. В некоторых случаях может потребоваться вульвэктомия.

41.4.2.2. Лучевая терапия.

При локальном поражении эффективна лучевая терапия (СОД от 55 до 70 Гр).

При местно-распространенном раке проксимального отдела уретры лучевая терапия малоэффективна.

41.4.3. Лечение метастатического рака уретры.

При метастатическом раке уретры используется системная химиотерапия.

При плоскоклеточном раке возможно применение режима ПХТ цисплатин-блеомицин-метотрексат, а при переходноклеточном – М-VAC. В связи с редкостью заболевания и малым количеством исследований эффективность ПХТ оценить невозможно.

41.5. Наблюдение за пациентами, страдающими злокачественными опухолями уретры.

41.5.1. Наблюдение после органосохраняющего лечения (стадии Ta, T1, Tis).

41.5.1.1. Объем наблюдения.

Физикальное обследование, уретроскопия, лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

41.5.1.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

41.5.2. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке (стадии T2-T4)

41.5.2.1. Объем наблюдения

Физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

Уретроскопия с биопсией (после органосохраняющих операций)

рентгенография органов Грудной клетки.

По показаниям выполняются:

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении

на метастатическое поражение.

41.5.2.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

ГЛАВА 42 НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ЖКТ)

Таблица 42.1

Статистические показатели нейроэндокринных опухолей ЖКТ

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	8	24
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,1	0,3
Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	0	45,5

Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	37,5	4,6
Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	12,5	13,6
Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	50,0	36,3
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	0	33,3
Умерло от злокачественных новообразований	1	5
Смертность на 100 000 населения Грубый интенсивный показатель	0	0,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	12,5	22,7
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	15	42
Из них состоящих на учете 5 и более лет	6,7	21,4

Все нейроэндокринные опухоли (НЭО) определяются как исходящие из эпителия новообразования с преимущественной нейроэндокринной дифференцировкой. Возникающие из эпителия большинства органов, НЭО имеют как органнне уникальные клинические и морфологические, так и сходные для всех нейроэндокринных опухолей признаки. Все НЭО по течению заболевания локализации подразделяются на медленно растущие (индолентные) и опухоли с агрессивным течением (таблица 42.2).

Таблица 42.2

Формы НЭО в зависимости от течения заболевания

Индолентные опухоли	Агрессивные опухоли
карциноидные опухоли (из различных органов)	мелкоклеточный рак легкого, атипичные или низкодифференцированные карциноиды (из различных органов)
панкреатические НЭО	экстралегочный мелкоклеточный рак
феохромочитома (надпочечник)	периферические эмбриональные нейроэктодермальные опухоли (в основном у взрослых)
медуллярный рак (щитовидная железа)	опухоль из клеток Меркеля (кожа)
параганглиома (нейроны)	нейробластома (надпочечник)

42.1. Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли.

Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (GEP-NET – ГЭП-НЭО) представляют собой гетерогенную Группу опухолей, развивающихся из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, наиболее часто с локализацией первичной опухоли в слизистой желудка, тонкой и толстой кишки, а также в поджелудочной железе. За последние годы отмечается рост ГЭП-НЭО с $3,0^{0/0000}$ до $5,25^{0/0000}$. ГЭП-НЭО возникают в любом возрасте, но наиболее часто с пятой декады жизни. Исключение составляют карциноиды аппендикса, которые наиболее часто встречаются в возрасте около 40 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Синдром множественных нейроэндокринных опухолей типа 1 (MEN-1) или болезнь von Hippel-Lindau's (HL – ГЛ) развиваются на 15 лет раньше спорадических опухолей.

42.2. Диагностические мероприятия.

Диагноз ГЭП-НЭО устанавливается на основании клинических проявлений и патогистологических данных, полученных при эндоскопической биопсии, после операции и/или биопсии метастазов. Гетерогенные по своей природе ГЭП-НЭО имеют «общие нейроэндокринные» маркеры, такие как хромогранин А и синаптофизин. При клинических проявлениях (карциноидный синдром: приливы, диарея, эндокардиальный фиброз) проводится анализ мочи на наличие 5гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК).

42.2.1. Оценка КСП;

42.2.2. Лабораторные исследования:
группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации) (по показаниям);
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 определение концентрации 5-ГИУК в моче (по показаниям);
 биохимическое исследование крови (хромогранин А, синаптофизин, общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза);
 определение альбумина и электролитов – К, Na, Са, Cl (по показаниям);
 определение гастрина, инсулина/про-инсулина, динамические стимуляционные тесты (по показаниям);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);
 42.2.3. Методы инструментальной, инвазивной и интраскопической диагностики:
 ЭКГ;
 ЭГДС, ФКС, энтероскопия (по показаниям);
 компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза и органов Грудной клетки (по показаниям);
 компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением (по показаниям);
 Дотаток ПЭТ-КТ (по показаниям);
 Эндосонография (по показаниям);
 диагностические торакоскопия и лапароскопия (по показаниям). Морфологическое подтверждение опухоли. Патогистологическое исследование кроме общепринятого исследования должно включать определение числа митозов в полях зрения и уровень экспрессии маркера Ki-67 (MIB-1).

42.3. Классификация и стадирование.

Классификация ГЭП-НЭО согласно локализации и гормональной активности представлена в таблице 42.3

Таблица 42.3

Классификация ГЭП-НЭО согласно локализации и гормональной активности

нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды, 2/3 всех ГЭП-НЭО)
– с карциноидным синдромом (30 % карциноидов)
– без карциноидного синдрома (70 % карциноидов)
эндокринные опухоли поджелудочной железы (PETS-ЭОПЖ)
– неактивные (45–60 % ЭОПЖ)
– активные (40–55 % ЭОПЖ)
гастронома, повышенная секреция гастрина, синдром Золингера-Эллисона
инсулинома, повышенная секреция инсулина, гипогликемический синдром
глюкоганома, повышенная секреция глюкагона, глюкагономный синдром
випома, повышенная секреция вазоактивного интестинального пептида (VIP-ВИП), водянистая диарея, гипокалиемия-ахлоргидрия синдром (WDHA-ВДГА)
ППома, повышенная секреция панкреатического пептида (PP-ПП), относится к неактивным ЭОПЖ
соматостатинома, повышенная секреция соматостатина
КРГома, повышенная секреция кортикотропного релизинг гормона (CRH-КРГ)
кальцитонинома, повышенная секреция кальцитонина
РГГРома, повышенная секреция резилинг гормона роста (GHRH-РГТР)
нейротензинома, повышенная секреция нейротензина
АКТГома, повышенная секреция адренкортикотропного гормона (ACTG-АКТГ)
РФГРома, повышенная секреция релизинг фактора гормона роста (GRF-РФГР)
паратиреодоподобная пептидная опухоль

Проявления карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития отражены в таблице 42.4.

Симптомы карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития

Орган	Симптом	Частота (%)	Предполагаемый медиатор
кожа	яркий румянец (прилив)	85	кинины и др.
	телангиоэктазии	25	
	цианоз	18	
	пеллагра (розеолезная сыпь)	7	
ЖКТ	диарея и спазматические боли	75–85	повышенный метаболизм триптоана
сердце	поражение клапанов:		серотонин
	правые отделы сердца	40	
	левые отделы сердца	13	
дыхательная система	бронхообструкция	19	не известно

Для различных по локализации и клиническим проявлениям ГЭП-НЭО разработана общая классификация ВОЗ в 2010 году (таблица 42.5).

Таблица 42.5

Классификация ВОЗ 2010 нейроэндокринных опухолей ЖКТ

1	Нейроэндокринные опухоли G1 (карциноиды) M 8240/3
2	Нейроэндокринные опухоли G2 M8249/3
3	Нейроэндокринные / карциномы (мелко и или крупноклеточный типы, M 8041/3, M 8013/3, соответственно)
4	Смешанные аденонейроэндокринные карциномы M 8244/3
5	Гиперпластические и предопухолевые поражения

Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей ЖКТ (ВОЗ 2010)

Опухоли пищевода:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) M 8240/3

НЭО G2 M8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) M8246/3

Крупноклеточная НЭК M 8013/3

Мелкоклеточная НЭК M 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома M 8244/3

Опухоли желудка:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) M 8240/3

НЭО G2 M8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) M8246/3

Крупноклеточная НЭК M 8013/3

Мелкоклеточная НЭК M 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома M 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО M8241/3

Гастрин-продуцирующая НЭО M 8153/3

Опухоли ампулярного региона:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) M 8240/3

НЭО G2 M8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) M8246/3

Крупноклеточная НЭК M 8013/3

Мелкоклеточная НЭК M 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3
ЕС клеточная (энтерохромоафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3
Ганглиоцитарная параганглиома М 8683/0
Соматостатин-продуцирующая НЭО М 8156/3
Опухоли тонкой кишки:
Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
НЭО G1(карциноиды) М 8240/3
НЭО G2 М8249/3
Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3
Крупноклеточная НЭК М 8013/3
Мелкоклеточная НЭК М 8041/3
Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3
ЕС клеточная (энтерохромоафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3
Ганглиоцитарная параганглиома М 8683/0
Гастронома М8153/3
L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и РР/РYY-продуцирующие НЭО М 8152/1
Соматостатин-продуцирующая НЭО М 8156/3
Опухоли аппендикса:
Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
НЭО G1(карциноиды) М 8240/3
НЭО G2 М8249/3
Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3
Крупноклеточная НЭК М 8013/3
Мелкоклеточная НЭК М 8041/3
Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3
ЕС клеточная (энтерохромоафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3
«goblet»-клеточный карциноид М 8243/3
L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и РР/РYY-продуцирующие НЭО М 8152/1
Тубулярный карциноид М 8245/1
Опухоли ободочной и прямой кишки:
Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
НЭО G1(карциноиды) М 8240/3
НЭО G2 М8249/3
Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3
Крупноклеточная НЭК М 8013/3
Мелкоклеточная НЭК М 8041/3
Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3
ЕС клеточная (энтерохромоафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3
L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и РР/РYY-продуцирующие НЭО М 8152/1
Опухоли анального канала:
Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
НЭО G1(карциноиды) М 8240/3
НЭО G2 М8249/3
Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3
Крупноклеточная НЭК М 8013/3
Мелкоклеточная НЭК М 8041/3
Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

Опухоли желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков:
 Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
 НЭО G1(карциноиды) M 8240/3
 НЭО G2 M8249/3
 Нейроэндокринная карцинома (НЭК) M8246/3
 Крупноклеточная НЭК M 8013/3
 Мелкоклеточная НЭК M 8041/3
 Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома M 8244/3
 «goblet»-клеточный карциноид M 8243/3
 Тубулярный карциноид M 8245/1
 Опухоли поджелудочной железы:
 Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома M8150/0
 Нейроэндокринные опухоли (НЭО)
 Нефункциональная панкреатическая НЭО, G1, G2 M 8150/3
 НЭО G1(карциноиды) M 8240/3
 НЭО G2 M8249/3
 Нейроэндокринная карцинома (НЭК) M8246/3
 Крупноклеточная НЭК M 8013/3
 Мелкоклеточная НЭК M 8041/3
 ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО M8241/3
 Гастронома M 8153/3
 Глюкагонома M 8152/3
 Инсулинома M 8151/3
 Соматостатинома M 8156/3
 VIP-ома M 8155/3
 TNM классификация для опухолей желудка (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.6.

Таблица 42.6

TNM классификация для эндокринных опухолей желудка (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу или ≤1 см
T2	Опухоль прорастает мышечный слой или >1 см
T3	Опухоль прорастает субсерозу без прорастания висцеральной брюшины
T4	Опухоль прорастает серозу или врастает в соседние органы
для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях	
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3	T4N0M0, Тлюбая N1M0
стадия 4	Тлюбая N любая M1

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки (ДПК), Фатерова соска (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.7.

Таблица 42.7

TNM классификация для эндокринных опухолей ДПК, Фатерова соска (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу и ≤ 1 (опухоль ДПК)
T1	Опухоль $\leq 1,0$ см и ограничена сфинктером Одди (опухоль Фатерова соска)
T2	Опухоль прорастает мышечный слой или >1 см (для ДПК)
T2	Опухоль прорастает подслизистый или мышечный слой ДПК, или >1 см (для Фатерова соска)
T3	Опухоль прорастает поджелудочную железу или перипанкреатическую жировую ткань
T4	Опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы
для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях	
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3	T4N0M0, T любая N1M0
стадия 4	T любая N любая M1

TNM классификация для НЭО поджелудочной железы (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.8.

Таблица 42.8

TNM стадирование НЭО поджелудочной железы (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ограничена поджелудочной железой и < 2 см
T2	Опухоль ограничена поджелудочной железой и 2-4 см
T3	Опухоль ограничена поджелудочной железой > 4 см или инвазия ДПК или желчных протоков
T4	Инвазия опухоли в соседние органы (желудок, селезенка, ободочная кишка, надпочечник) или стенки сосудов (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия)
для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях	
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3	T4N0M0, T любая N1M0
стадия 4	T любая N любая M1

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей тонкой кишки (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.9.

Таблица 42.9

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей тонкой кишки (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу или ≤ 1 см
T2	Опухоль прорастает мышечный слой или >1 см
T3	Опухоль прорастает субсерозу
T4	Опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы
для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях	
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у (<12 узлов)
N2	Большие метастазы в мезентериальных лимфоузлах ($\geq 2,0$ см) или поражение ≥ 12 мезентериальных лимфоузлов,
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Метастазы ограничены печенью
M1b	Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)
M1c	Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3	T4N0M0, T любая N1-2M0
стадия 4	T любая N любая M1

Классификация НЭО аппендикса (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.10.

Таблица 42.10

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей аппендикса (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении
T2	$2 <$ опухоль ≤ 4 см или распространяется на слепую кишку
T3	Опухоль >4 см и распространяется на субсерозу или брыжейку аппендикса
T4	Опухоль прорастает брюшину или в соседние структуры и органы (скелетные мышцы, стенка живота и т.д. за исключением случаев интрамурального распространения на прилежащие отделы кишки)
для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях	
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Метастазы ограничены печенью

M1b	Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)
M1c	Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3	T4N0M0, T любая N1M0
стадия 4	T любая N любая M1

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей толстой (ободочной и прямой) кишки (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.11.

Таблица 42.11

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей толстой (ободочной и прямой) кишки (8-е издание, 2017)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу и $\leq 2,0$ см
T1a	< 1 см
T1b	1–2 см
T2	Опухоль прорастает мышечный слой или > 2 см с прорастанием слизистой или подслизистой основы
T3	Опухоль > 2 см прорастает субсерозу
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние структуры и органы для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях
Поражение региональных лимфоузлов (N)	
Nx	Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение региональных л/у
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Метастазы ограничены печенью
M1b	Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)
M1c	Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы
Группировка по стадиям	
стадия 1	T1N0M0
стадия 2	T2-3N0M0
стадия 3a	T4N0M0
стадия 3b	T любая N1M0
стадия 4	T любая N любая M1

Оценка степени злокачественности ГЭП-НЭО опухолей и номенклатура объединенная ВОЗ и ЕНОО (Европейское Общество по нейроэндокринным опухолям) пересмотра 2010 года представлена в таблице 42.12.

Таблица 42.12

Номенклатура и классификация ГЭП-НЭО ЕНОО/ВОЗ 2010

Дифференцировка	Грейд	Число митозов	Индекс Ki-67	Традиционные определения	ЕНОО/ВОЗ
Хорошо-дифференцированные опухоли	Низкий (G1)	<2 в 10 ПЗ	<3 %	Карциноиды, опухоли поджелудочной железы из клеток островков	Нейроэндокринные опухоли G1

(индолентные)	Промежуточный (G2)	≥ 2 <20 в 10 ПЗ	≥ 3 <20 %	Карциноиды, атипичные карциноиды, опухоли поджелудочной железы из клеток островков	Нейроэндокринные опухоли G2
Плохо-дифференцированные опухоли (с агрессивным течением)	Высокий (G3)	>20 в 10 ПЗ	>20 %	Мелкоклеточная карцинома	Нейроэндокринные опухоли G3
				Крупноклеточная карцинома	Нейроэндокринные опухоли G3

ПЗ – поле зрения под увеличением (10 ПЗ = 2 мм²). Для оценки митотической активности просматриваются не менее 40 ПЗ. Ki-67 индекс – это доля Ki-67 позитивных опухолевых клеток в общей массе клеток в наиболее митотической активной зоне.

42.4. Прогноз заболевания.

При локализованных и резектабельных формах прогноз благоприятный. Для НЭО поджелудочной железы при наличии региональных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 40 %, при наличии отдаленных метастазов – 25 %. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными и опухолями с высокой степенью злокачественности составляет 10 месяцев.

42.5. Общие принципы лечения.

42.5.1. Лечение пациентов с локализованной формой НЭО.

Единственный метод радикального лечения является хирургический.

Радикальное удаление локализованной опухоли обеспечивает 5-летнюю выживаемость 80–100 %.

Радикальные операции соответствуют таковым при раке различных локализаций (желудок, ДПК, поджелудочная железа, тонкая и толстая кишка), главным условием, которых является операция R0.

При НЭО аппендикса при опухоли $\leq 2,0$ см и без прорастания серозы возможно выполнение аппендэктомии.

При НЭО прямой кишки варианты операций (эндоскопическая полипэктомия, трансанальное удаление, резекция или экстирпация прямой кишки). При опухолях до 2,0 см и в пределах слизистой эндоскопическое или трансанальное удаление предпочтительнее.

При НЭО желудка: в зависимости от уровня гастрита различают 3 типа опухолей. При 1 типе (высокий уровень гастрита, атрофический гастрит или высокий уровень pH) выполняется эндоскопическое удаление опухоли с эндоскопическим контролем через год. При рецидиве и/или появлении новых образований выполняется антрумэктомия. При 2 типе (высокий уровень гастрита, синдром Золлингера-Элиссона, нет атрофического гастрита или низкий уровень pH) удаляется гастринома и рассматривается вопрос об эндоскопическом удалении опухоли, терапии аналогами соматостатина, большими дозами ингибиторов протонной помпы.

При типе 3 (нормальный уровень гастрита) выполняется радикальная операция. При отсутствии поражения региональных лимфоузлов по данным эндосонографии возможно выполнение ограниченной (секторальной) резекции желудка.

При НЭО ДПК возможно эндоскопическое, трансдуоденальное удаление опухоли или ПДР.

При НЭО поджелудочной железы (инсулинома, VIPома, глюкагонома) проводится терапия нормализации гомеостаза и операция в зависимости от локализации опухоли (ПДР или дистальная резекция поджелудочной железы).

При гастриноме (как правило, ДПК или головка поджелудочной железы) назначается терапия большими дозами ингибиторов протонной помпы и/или аналогами соматостатина, эндоскопическое или трансдуоденальное удаление опухоли с

интраоперационной ревизией и перидуоденальной лимфодиссекцией. При глубокой инвазии (поражении Вирсунгова протока) выполняется ПДР.

Адьювантная терапия после радикальной операции при локальном поражении не применяется.

42.5.2. Лечение пациентов с отдаленными метастазами и нерезектабельными опухолями.

При наличии отдаленных метастазов и/или нерезектабельной опухоли максимальная циторедукция позволяет повысить выживаемость и улучшить качество жизни за счет контроля симптомов карциноидного синдрома.

42.5.2.1. Паллиативные интервенционные вмешательства.

К паллиативным вмешательствам относятся химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) и аблационные методики (радиочастотная абляция – РЧА, микроволновая абляция – МВА). Подробно эти методики описаны в главах по лечению ГЦР.

42.5.2.2. Биотерапия.

1. Аналоги соматостатина;

2. Интерферон- α (ИНФ- α).

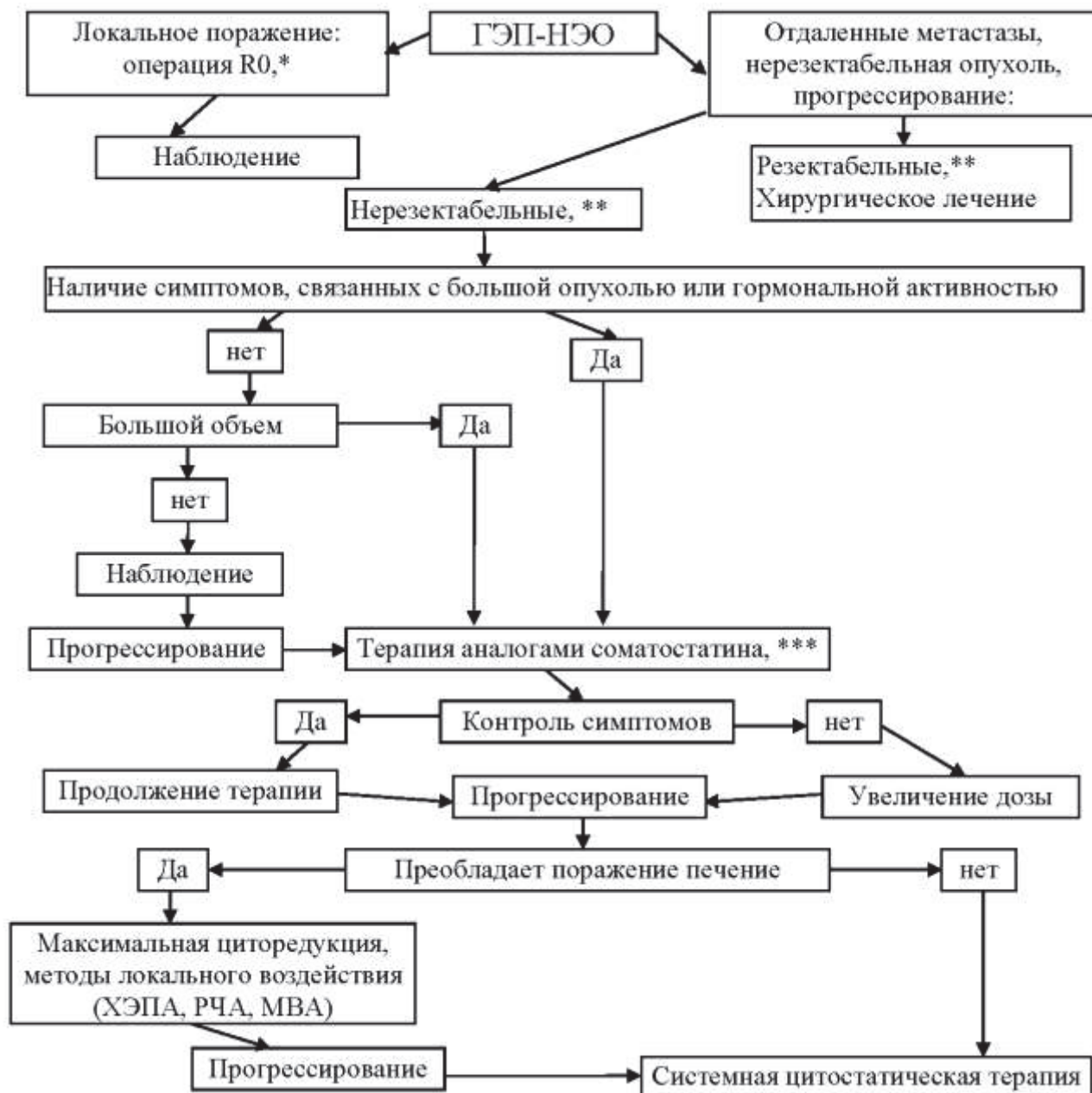
42.5.2.3. Системная терапия.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие схемы системной терапии:

1. Эверолимус 10 мг ежедневно;

2. Возможно проведение схем с 5-флюороурацилом, капецитабином, дакарбазином, оксалиплатином, стрептозоцином, темозоломидом;

Алгоритм лечения пациентов с ГЭП-НЭО представлен на рисунке 42.1.



* При НЭО G3 хирургическое лечение дополняется АПХТ (схемы лечения мелко, крупноклеточного рака легкого);

** При НЭО G3 проводится системная терапия (схемы лечения мелко, крупноклеточного рака легкого);

*** Аналоги соматостатина пролонгированного действия.

Рисунок 42.1 – Алгоритм лечения пациентов с ГЭП-НЭО

42.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.

При наличии метастазов и лечении КТ и/или МР контроль каждые 3 месяца. При радикальном лечении наблюдение каждые 3 месяца до 5 лет. Лабораторные тесты (хромогранин А, определение 5-ГИУК в моче) проводятся 1 раз в 3 месяца, методы визуализации проводятся каждые 6 месяцев.

**ТАБЛИЦЫ СООТВЕТСТВИЯ «СТАДИЯ-ТНМ» ДЛЯ РЯДА ЛОКАЛИЗАЦИЙ:
 ТОНКИЙ КИШЕЧНИК, АМПУЛА ФАТЕРОВА СОСКА, ТИМОМА,
 МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ КОЖИ, КОРА
 НАДПОЧЕЧНИКА**

ТОНКИЙ КИШЕЧНИК С17

Таблица 1

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия IIА	T3	N0	M0
Стадия IIВ	T4	N0	M0
Стадия IIIА	Любая T	N1	M0
Стадия IIIВ	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

АМПУЛА ФАТЕРОВА СОСКА С24.1

Таблица 2

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b, T2	N0	M0
Стадия IIА	T3a	N0	M0
Стадия IIВ	T3b	N0	M0
Стадия IIIА	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
Стадия IIIВ	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

ТИМОМА С37, С38.1-3

Таблица 3

Группировка по стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIА	T3	N0	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1 N0, N1	M0 M1A
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1B

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ С45.0

Таблица 4

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2, T3	N0	M0
Стадия II	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIA	T3	N1	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3 T4	N1 Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ С44, С63.2

Таблица 5a

Группировка по стадиям клиническая

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2, T3	N0	M0
Стадия IIВ	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 5б

Группировка по стадиям патоморфологическая

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2, T3	N0	M0
Стадия IIВ	T4	N0	M0
Стадия IIIА	T0 T1, T2, T3, T4	N1b N1a	M0
Стадия IIIВ	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

КОРА НАДПОЧЕЧНИКА С74.0

Таблица 6

Группировка по стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2 T3, T4	N1 N0, N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Под редакцией

д-р мед. наук, проф. О.Г.Суконко,

д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси С.А.Красный

Авторский коллектив:

Антоненкова Нина Н., д.м.н., доц.;

Ануфреенок И.В., к.м.н.;

Артемова Н.А., д.м.н., доц.;

Баранов А.Ю., к.м.н.;
Баранов Е.В., к.м.н.;
Бармотько М.А.;
Грачев Ю.Н., к.м.н.;
Демешко П.Д., д.м.н.;
Демидчик Ю.Е., д.м.н., проф.;
Дзюбан В.П.;
Доломанова Е.В.;
Дубровский А.Ч., к.м.н.;
Евмененко А.А.;
Ермаков Н.Б., к.м.н.;
Жаврид Э.А., д.м.н., проф.;
Жарков В.В., д.м.н., проф.;
Жиляева Е.П.;
Жуковец А.Г., к.м.н.;
Зеленкевич И.А., к.м.н.;
Ильин И.А., к.м.н.;
Караник В.С., к.м.н.;
Карман А.В., к.м.н., доц.;
Киселев П.Г., к.м.н.;
Клименко Д.П.;
Колядич Г.И., к.м.н.;
Кондратович В.А.;
Котов А.А., к.м.н.;
Кохнюк В.Т., д.м.н., проф.;
Красный С.А., д.м.н., проф.;
Крутилина Н.И., д.м.н., проф.;
Курченков А.Н., к.м.н.;
Курчин В.П., д.м.н.;
Левин Л.Ф.;
Леонова Т.А.;
Мавричев А.С., д.м.н., проф.;
Мавричев С.А., к.м.н.;
Малькевич В.Т., д.м.н., доц.;
Маньковская С.В.;
Матылевич О.П., к.м.н.;
Минайло И.И., к.м.н.;
Минич А.А., к.м.н.;
Моисеев П.И., к.м.н.;
Набебина Т.И., к.м.н.;
Науменко Л.В., к.м.н.;
Океанов А.Е., д.м.н., проф.;
Пархоменко Л.Б., к.м.н., доц.;
Петрушенко Ю.И.;
Писаренко А.М.;
Поляков С.Л., к.м.н.;
Портянко А.С., д.м.н., доц.;
Прохорова В.И., д.м.н., проф.;
Ребеко И.В., к.м.н.;
Ревтович М.Ю., к.м.н.;
Ролевич А.И., д.м.н.;
Рындин А.А.;
Рябчевский А.Н.;
Синайко В.В., к.м.н.;
Субоч Е.И., к.м.н.;

Суколинская Е.В., к.м.н.;
Суконко О.Г., д.м.н., проф.;
Суслова В.А., к.м.н.;
Тризна Н.М., к.м.н.;
Фридман М.В., д.м.н.;
Шаповал Е.В., д.м.н.;
Шмак А.И., д.м.н.

Список сокращений:

СТV – клинический объем облучения
GTV – определяемый объем опухоли
ICD – Международная классификация болезней
ITC – отдельные опухолевые клетки
PTV – планируемый объем облучения
UICC – Международный противораковый союз
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВАТС – видео-ассистированной тораскопии
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВЯВ – внутренняя яремная вена;
ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли
ГПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИОУЗИ – интраоперационное УЗИ
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – многослойная компьютерная томография
ОГК – органы Грудной клетки
ПВ – протромбиновое время
ПЖ – поджелудочная железа
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РЖП – рак желчного пузыря
РОД – разовая облучающая доза
РПК – рак прямой кишки
РПХГ – ретроградная панкреатохолангиография
СОД – суммарная облучающая доза
ТВ – тромбиновое время
ТДПЭ – тотальная дуоденопанкреатэктомия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФДГ – фтордезоксиглюкоза
ФЭГДС – фиброгастродуоденоскопия
ХЦР – холангиоцеллюлярного рака
ЦНС – центральная нервная система
ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография
ЧЭИ – чрескожная этаноловая инъекция
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭВВ – эмболизация воротной вены
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование