ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

6 июля 2018 г. № 60

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

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2026 г. № 32 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/44862 от 19.05.2026 г.) <W22644862p>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2026 г. № 33 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/45023 от 02.07.2026 г.) <W22645023p> - вступает в силу 12 июля 2026 г.;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2026 г. № 35 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/44923 от 01.06.2026 г.) <W22644923p>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2026 г. № 36 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/45015 от 29.06.2026 г.) <W22645015p>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2026 г. № 39 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/45039 от 07.07.2026 г.) <W22645039p>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 мая 2026 г. № 62 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/45128 от 05.08.2026 г.) <W22645128p> - вступает в силу с 09 августа 2026 г.;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 мая 2026 г. № 63 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 11-3/45112 от 30.07.2026 г.) <W22645112p>

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 Т 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 Т категорией, а в скобках указываться множественность (т) или количество опухолей, например: T2(т) 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 Т 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/pTNM 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;

Nl/pNl, 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: pNl(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; Tla, lb 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 (ITC) представляют собой единичные опухолевые клетки или маленькие кластеры клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении. ITC обычно не демонстрируют метастатической активности (пролиферацию или реакцию стромы) или инвазии стенок сосудистого или лимфатического синуса. Случаи с ITC 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 ITC должны анализироваться отдельно.

Классификация ITC:

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

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

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

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

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

При исследовании ITC 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 классифицируется 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 CI, 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 Ml. 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 blok». 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	Умирающий 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 p16-отрицательный и p16-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 неоадъювантной 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.

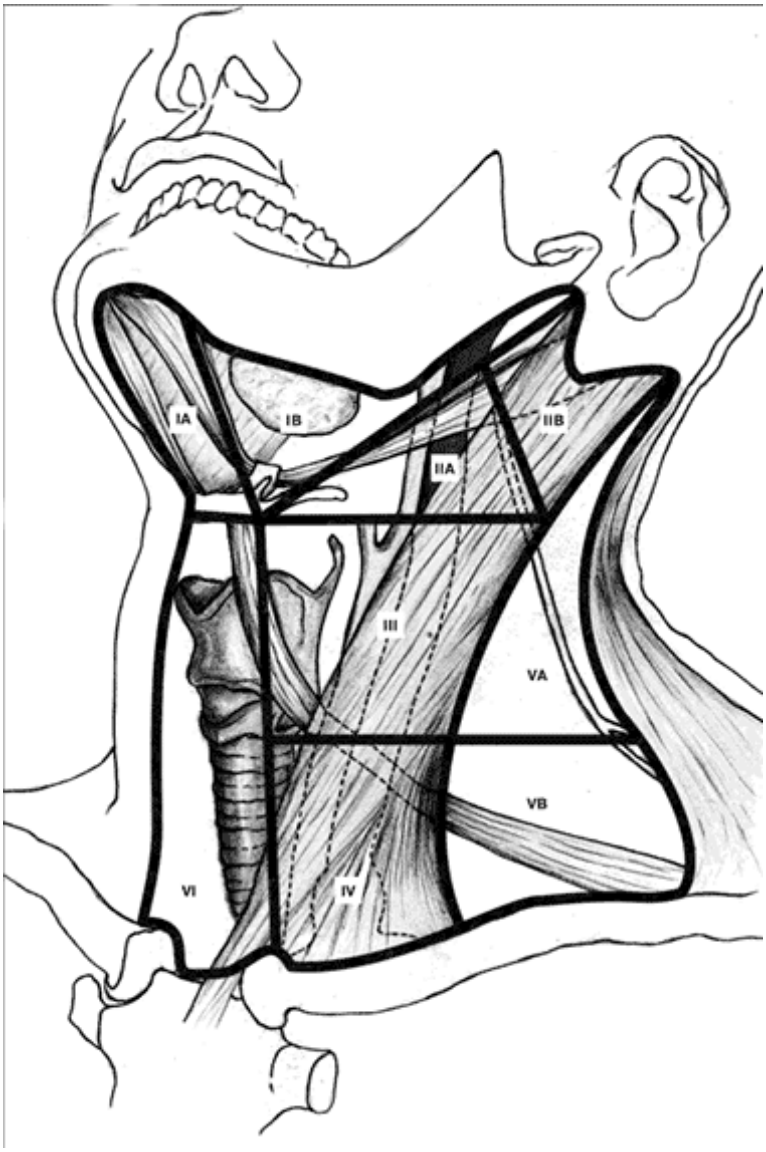


Рисунок 3.1 – Схема лимфатического дренажа головы и шеи

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 IB Подчелюстной	 Нижняя губа, щека, передние отделы полости рта (включая переднюю треть языка и дно полости рта) Верхняя и нижняя губа, тело языка, дно рта, кожа лица
Уровень II II A Группа лимфоузлов, лежащих перед добавочным нервом II B Группа лимфоузлов, лежащих перед добавочным нервом	 Полость рта и гортань 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 VB Поперечные шейные и надключичные лимфоузлы	 Носоглотка, щитовидная железа, околоносовые пазухи, задние отделы кожи волосистой части головы 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 Модифицированная радикальная шейная диссекция Тип 1 Тип 2 Тип 3	Все группы лимфоузлов (1–5 уровни), добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена (далее – ВЯВ) Все группы лимфоузлов (1–6 уровни) с сохранением одной или более вышеперечисленных структур: добавочный нерв добавочный нерв и ВЯВ 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 С00

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 слизистой 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
Веретеноклеточный	8074/3
Веррукозный	8051/3
Лимфоэпителиальный (неносоглоточный)	8082/

Нейроэндокринные карциномы 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)	8249/3
Карциномы малых слюнных желез Аденокистозный рак Мукоэпидермоидный рак (высоко, умеренно и низко дифференцированный)	 8200/3 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 кпереди 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.

T0 – 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, мочевина, 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 Т1-Т2 без регионарных метастазов методом выбора является применение брахитерапии.

Распространенные опухоли (Т3-Т4) 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/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.

3.2.6. Схемы химиотерапии.

3.2.6.1. цисплатин 75 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м^2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни,

паклитаксел 135 мг/ м^2 /сут в 1-й день

интервалы между курсами 3–4 недели.

3.2.6.2. 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.

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 терапия 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 телегаммaтерапия 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 66–70 Гр (РОД 2 Гр) ± облучение лимфатических узлов шеи в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр).

3.3.3.1.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 40–50 Гр (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 60–70 Гр (РОД 2 Гр):

при N0 – одно- или двусторонняя селективная лимфодиссекции;

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/м^2 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 анатсамозов. 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 (Т3-Т4) 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 Т1 и Т2 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 аутотрансплантаты: свободный радиальный лоскут предплечья, васкулярированный малоберцовый аутотрансплантат.

3.5.2. Лучевое лечение.

Общие принципы и дозы лучевой терапии в целом соответствуют аналогичным при лечения 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.

Внутритканевая лучевая терапия в качестве самостоятельного метода может быть применена при лечении небольших хорошо отграниченных опухолей Т1, Т2 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,B 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 проводится по схемам:

1 схема: цисплатин 100 мг/м^2 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/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 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, 2013[1]; лимфомы и саркомы не включены, таблица 3.9).

Таблица 3.9

Гистологическая классификация

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Ациноклеточный рак (опухоль низкой степени 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 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 степени злокачественности)	8525/3
Сосочковая цистаденокарцинома	8450/3
Цистаденокарцинома	8440/3
Рак протоков слюнных желез (опухоль высокой степени степени злокачественности)	8500/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3

Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Неспецифическая светлоклеточная карцинома	8310/3
Миоэпителиальная карцинома (опухоль низкой или высокой степени степени злокачественности)	8982/3
Плоскоклеточный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8070/3
Крупноклеточный рак (опухоль высокой степени степени злокачественности)	8012/3
Мелкоклеточный рак (опухоль высокой степени 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

pTNM патогистологическая классификация:

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям.

pN – Регионарные лимфоузлы:

Гистологическое исследование при селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование макропрепарата прирадикальной 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 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

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	Адъювантная лучевая терапия
Новые и перспективные	Молекулярные маркеры (c-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 перинервальной инвазии (независимо от размера нерва)

Наличие экстранодального 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-КГ (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, мочевина, 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 низкозлокачественных опухолей (низкозлокачественная 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, периневрaльная/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), неспаянная с подлежащими тканями, медленно растущая, без вовлечения лицевого нерва и метастазов в лимфоузлах; при низкозлокачественных опухолях околоушной слюнной железы (низкозлокачественная 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 нервсохраняющей 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 нервсохраняющих 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 аденокистозной карциномы объем облучения должен включать зоны локализации соседних черепно-мозговых нервов из-за возможного периневрального распространения опухоли.

Превентивное 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 аденокистозной 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, невральной/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 цисплатиноми 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м^2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни,

интервалы между курсами 3–4 недели.

3.6.6.5.2. Доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин 1-й день,

цисплатин 40 мг/м^2 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/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 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 отказапациента 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 низкозлокачественных 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
Рак ротоглотки и гортани	
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
Веретеноклеточный вариант плоскоклеточного рака	8074/3
Верукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Карцинома куникулятум	8051/3
Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
Рак малых слюнных желез	
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
Муцинознаяаденокарцинома	8480/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Полиморфная low-grade аденокарцинома	8525/3
Инфильтрирующая протоковая карцинома (слюнных желез)	8500/3
Меланома слизистой оболочки	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 периневральной 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):

миндалина (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 – преинвазивнаякарцинома (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 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.

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 T1, T2, T3	N0 N1	M0 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

Таблица 4.4

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 орофаригеальном 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 Bcl-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 стадии);

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, мочевина, 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 неоадъювантной 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 заглоточные лимфатические узлы.

При N1–3 метастазах рака задней стенки глотки и мягкого неба облучаются лимфатические узлы шеи с двух сторон, включая заглоточные 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, периневральной/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. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схемы неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м^2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни;

3 курса с интервалом в 3–4 недели

или

цисплатин 75 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м^2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни,

паклитаксел 135 мг/ м^2/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 70 Гр (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. T3-4 N2-3 M0, любое T N2-3 M0.

4.1.7.3.1. Одновременная химиотерапия с цисплатиноми 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. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схема неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м^2/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 лучевое лечение по следующим схемам:

1 схема: облучение в СОД 70 Гр (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 димфодиссекция + 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 КТу 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 (С11)

Таблица 4.8

Основные статистические показатели С11

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 зачелюстной 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

Рак носоглотки	
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 (C11.2).

Нижняя стенка, представляющая собой заднюю поверхность мягкого неба (C11.3).

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 позадиглоточных 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 T3	N2 N0, N1, N2	M0 M0
IV A стадия	T4	N0, N1, N2	M0
	Любая T	N3	M0
IV B стадия	Любая T	Любая N	M1

4.2.4. Прогностические критерии (таблица 4.11).

Таблица 4.11

Прогностические критерии

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Стадия Гистологи-ческий 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 рентгенотомография 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 показаниями 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, мочевина, 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 неоадъювантная 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 + адъювантная химиотерапия:

Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на превичный 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 адъювантной полихимиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м^2 /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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м^2 /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/м^2/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 (С12, С13)

Таблица 4.12

Основные статистические показатели С12, С13

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 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.

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 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

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 T1, T2, T3	N0 N1	M0 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 гипофарингоскопия (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 показании);

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, мочевина, 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 неоадъювантной 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, периневральной/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, 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 неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м^2 /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),

периневральной/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, периневральной/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 неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750–1000 мг/м^2/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), периневральной/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, периневральной/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 регионарный лимфатические узлы.

4.3.6.2.2. Ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняя

селективная шейная лимфодиссекция (N0) или радикальная шейная лимфодиссекция (N+):

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза (ов), перинервальной/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, перинервальной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременной 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 регионарный 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/м^2 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 цисплатиномы 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 цисплатиноми 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 Т1 и Т2 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, локализующиеся 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 разделения 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 назоэтмоидального 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, подподбородочные 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, мочевина, 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 неизмененные регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр. Цисплатин вводится из расчета 100 мг/м^2, 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 неизмененные 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 периневральной 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,

периневральной 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 метахронных 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, 2013[2]; 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
Веретеноклеточный	8074/3
Веррукозный	8051/3
Лимфоэпителиальный (неносоглоточный)	8082/
Нейроэндокринные карциномы 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)	 8249/3
Карциномы малых слюнных желез Аденокистозный рак Мукоэпидермоидный рак (высоко, умеренно и низко дифференцированный)	 8200/3 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 T1, T2, T3	N0 N1	M0 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. Края 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, Bcl-2. Опухолевой статус ВПЧ. Гены химиорезистентности.	Исходное качество жизни.	Оптическая визуализация. Новые сенсибилизаторы 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, мочевина, 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 Т1-2, эффективность лучевого метода и резекций гортани примерно одинакова (85–95 % излеченности), но функциональные результаты лучше у пациентов, получивших лучевое лечение.

При распространенном раке гортани Т3–4 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 Т1 при отсутствии регионарных метастазов облучение осуществляется только на область гортани. При лечении по радикальной программе РОД составляет 2 Гр, СОД – 70 Гр.

Ослабленным пациентам, в том числе с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, облучение может проводится 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/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.

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 Т1-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/м^2 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/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 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, периневральной/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 $\pm$ хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах по одной из ниже перечисленных схем:

цисплатин 100 мг/м^2 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 (N2-3) СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр);

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 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 отделав 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 цисплатиноми лучевая терапия проводится при наличии опухоли в краях отсечения, периневральной/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 ив 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/м^2 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/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 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 цисплатиноми 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 ив 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/м^2 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/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-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) $\pm$ лучевая терапия или одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатиномы 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 ив 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 ив 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/м^2 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 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в

СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

6.11. Рак подсвязочного отдела.

Рак подсвязочного 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 монохимиотерапия и комбинированная химиотерапия.

6.12.1. Схемы химиотерапии.

6.12.1.1. Цисплатин 75–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750–1000 мг/м^2/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 30–40 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
ИСКЛЮЧЕНА

7.1 – 7.11. Исключены.

ГЛАВА 8
ИСКЛЮЧЕНА

8.1 – 8.8. Исключены.

ГЛАВА 9
ИСКЛЮЧЕНА

9.1 – 9.8. Исключены.

ГЛАВА 10
ИСКЛЮЧЕНА

10.1 – 10.6. Исключены.

ГЛАВА 11
ИСКЛЮЧЕНА

11.1 – 11.6. Исключены.

ГЛАВА 12
ИСКЛЮЧЕНА

12.1 – 12.7. Исключены.

ГЛАВА 13
ИСКЛЮЧЕНА

13.1 – 13.9. Исключены.

ГЛАВА 14
ИСКЛЮЧЕНА

14.1 – 14.8. Исключены.

ГЛАВА 15
РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С25)

15.1. Основные статистические показатели С25.

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	Паппилярная 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 карцинойды. 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 железы[1]
C25.1	Тело поджелудочной железы[2]
C25.2	Хвост поджелудочной железы[3]
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	Адъювантная 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, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – K, 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 допплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов (по показанием с учетом сопутствующей патологии), амилаза панкреатическая крови.

Опухолевый маркер – СА 19-9 определяется при условии нормального уровня билирубина и отсутствии признаков холангита. СА 19-9 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).

Фиброгастродуоденоскопия.

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;

торокоскопия;

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;

стернальная 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

<table>
<tr><td colspan="5">Клиническое подозрение на опухоль или признаки расширения панкреатического и/или желчного протока</td></tr>
<tr><td colspan="5">↓</td></tr>
<tr><td colspan="5">спиральная компьютерная ангиотомография, УЗИ, СА-19-9</td></tr>
<tr><td colspan="5">↓</td></tr>
<tr><td>опухоль (-)</td><td colspan="4">опухоль (+)</td></tr>
<tr><td>МРТ/МРХПГ;
ЭРХПГ
ЭндоУЗИ</td><td>Ml</td><td colspan="2">Нерезектабельная опухоль
M0</td><td>Резектабельная опухоль,
M0</td></tr>
<tr><td>↓</td><td>↓</td><td colspan="2">↓</td><td>↓</td></tr>
<tr><td rowspan="4">окончательный диагноз, лечение</td><td colspan="3">морфологическая верификация диагноза</td><td>ликвидация желтухи, морфологическая верификация диагноза</td></tr>
<tr><td>↓</td><td colspan="2">↓</td><td>↓</td></tr>
<tr><td>паллиативные хирургические вмешательства и/или химиотерапия</td><td colspan="2" rowspan="3">паллиативные хирургические вмешательства и/или ХТ, ХЛТ,</td><td>хирургическое лечение
↓</td></tr>
<tr><td>R0</td><td>R1-2</td></tr>
<tr><td>↓</td><td>↓</td></tr>
<tr><td>ХТ</td><td>ХТ
или
ХЛТ</td></tr>
</table>

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, холецистэктомию 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 у злы (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 конфлюенса 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 внутрипеченочных 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:

холецистоеюноанастомоз;

холецистогастроанастомоз;

холецистодуоденоанастомоз;

холедоходуоденоанастомоз;

холедохоэнтнроанастомоз;

гепатикоэнтероанастомоз.

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.

Гепатикоеюноанастомоз 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 холецистодуоденоанастамоза 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 гастроэнтероанастомоз. Более оправдано применение переднего впередиободочного гастроэнтероанастомозана 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/м^2 в вену в течение 10 мин., затем 5-фторурацил 425 мг/м^2 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/м^2 (инфузия в вену в течение 30 минут) 1, 8, 15-й дни 6 курсов. Интервал между курсами 4 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м^2 (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/м^2 (инфузия в вену в течение 30 минут) 1, 8, 15-й дни + капецитабин 800 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня. Интервал между курсами 1 неделя.

Капецитабин 1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней. Интервал между курсами 1 неделя.

FOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м^2 в вену в течение 2 часов, затем кальция фолинат 400 мг/м^2 в вену в течение 2 часов, через 30 минут иринотекан 180 мг/м^2 в вену в течение 90 минут через Y-коннектор, затем 5-фторурацил 400 мг/м^2 в вену струйно, затем инфузия 400 мг/м^2 в течение 46 часов. Повторные курсы через 2 недели.

15.6.4. Адъювантная химиолучевая терапия.

Химиотерапия: 5-фторурацил вводят в/в струйно в дозе 500 мг/м^2 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 адъювантная 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/м^2 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. Адъювантная 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.

Спинной 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 IIA-B, 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;

опухолевый 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, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 16
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (С15-С20; С48)

16.1. Основные статистические показатели С15–С20; С48.

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

Гастроинтенстинальные 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 веретеноклеточный, 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 40х, общая площадь исследуемого материала в 50 полях составляет 5 мм^2 (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, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – K, 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 допплерография 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 (опухоли 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 c-Kit положительных и 30–36 % для c-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 таргентной 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, отступя 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 адъювантной 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 (800 мг/сутки, по 400 мг 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 50 мг 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
ИСКЛЮЧЕНА

17.1 – 17.8. Исключены.

ГЛАВА 18
ИСКЛЮЧЕНА

18.1 – 18.15. Исключены.

ГЛАВА 19
ИСКЛЮЧЕНА

19.1 – 19.11. Исключены.

ГЛАВА 20
ИСКЛЮЧЕНА

20.1 – 20.7. Исключены.

ГЛАВА 21
ИСКЛЮЧЕНА

21.1 – 21.13. Исключены.

ГЛАВА 22
ИСКЛЮЧЕНА

22.1 – 22.17. Исключены.

ГЛАВА 23
РАК ВУЛЬВЫ (С51)

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 С51 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	
Плоскоклеточные опухоли и предшественники	
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения	
Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)	8077/0
Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)	8077/2
Дифференцированный тип вульварной интраэпителиальной неоплазии	8071/2
Плоскоклеточный рак	8070/3
ороговевающий плоскоклеточный рак	8071/3
неороговевающий плоскоклеточный рак	8072/3
базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3
бородавчатый плоскоклеточный рак	8051/3
веррукозный плоскоклеточный рак	8051/3
Базальноклеточный рак	8090/3
Доброкачественные плоскоклеточные поражения	
Остроконечная кондилома	
Вестибулярная папиллома	8052/0
Себорейный кератоз	
Кератоакантома	
Опухоли железистого эпителия	
Болезнь Педжета	8542/3
Опухоли из бартолиневых желез и других специализированных аногенитальных желез	
Карциномы из бартолиневых желез	
Аденокарцинома	8140/3
Плоскоклеточный рак	8070/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Аденокистозный рак	8200/3
Переходноклеточный рак	8120/3
Аденокарцинома маммароподобных желез	8500/3
Аденокарцинома из желез Скена	8140/3
Злокачественная филлоидная опухоль	9020/3
Аденокарциномы других типов	
Аденокарцинома из потовых желез	8140/3
Аденокарцинома кишечного типа	8140/3
Узловая гиперплазия бартолиновых желез	
Кисты вестибулярных желез	
Другие кисты	
Нейроэндокринные опухоли	
Нейроэндокринная карцинома высокой степени злокачественности	
Нейроэндокринная карцинома мелкоклеточная	8041/3
Нейроэндокринная карцинома крупноклеточная	8013/3
Карцинома из клеток Меркеля	8247/3
Нейроэктодермальные опухоли	
Саркома Юинга	9364/3
Опухоли мягких тканей	
Доброкачественные опухоли	
Липома	8850/0
Фиброэпителиальный стромальный полип	
Поверхностная миофибробластома	8825/0
Поверхностная ангиомиксома	8841/0*
Глубокая («агрессивная») ангиомиксома	8841/0*
Клеточная ангиофиброма	9160/0
Ангиомиофибробластома	8826/0
Лейомиома	8890/0
Зернисто-клеточная опухоль	9580/0
Другие доброкачественные опухоли	
Злокачественные опухоли	
Рабдомиосаркома	
Эмбриональная	8910/3
Альвеолярная	8920/3
Лейомиосаркома	8890/3
Эпителиоидная саркома	8804/3
Альвеолярная мягкотканая саркома	9581/3
Другие саркомы	
Липосаркома	8850/3
Злокачественная опухоль оболочек периферического нервного ствола	9540/3
Саркома Капоши	9140/3

Доброкачественные опухоли и кисты		Фибросаркома	8810/3
Папиллярная гидраденома	8405/0	Выбухающая дерматофибросаркома	8832/1*
Смешанная опухоль	8940/0	Меланоцитарные опухоли	
		Доброкачественные меланоцитарные опухоли (невусы)	
Фиброаденома	9010/0	Врожденные меланоцитарные невусы	8761/0
Аденома	8140/0	Приобретенные меланоцитарные невусы	8720/0
Аденомиома	8932/0	Голубой невус	8780/0
Киста бартолиневой железы		Диспластический меланоцитарный невус	8727/0
		Атипический 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:

[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 интраэптелиальных 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 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 внутриэпетилиальная 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-позитивными 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 Т1 частота обнаружения регионарных лимфоузлов составляет 8,9 %, Т2 – 25,3–35 %, Т3 – 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).

Клитор (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

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ (преинвазивный рак), интраэпителиальная неоплазия III степени (VIN III)

T1 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью

T1a – опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией стромы не более 1 мм[1]

T1b – опухоль больше 2 см или с инвазией стромы более 1 мм[1]

T2 – опухоль любого размера с распространением на прилегающие структуры промежности: нижнюю треть мочеиспускательного канала, нижнюю треть влагалища и задний проход

T3[2] – 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 T3.

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 T3	N3 Любая N	M0 M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

23.7 Факторы прогноза рака вульвы[1] (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 (склерозирующий лишай, VIN) Иммунный статус	Края отсечения
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, мочевина, 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 раздельные 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 рецепиентной 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 адъювантной 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 адъювантную 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 1,8–2 Гр, 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 внутриполостной лучевой терапией (эндовагинально и/или эндоуретрально до 70–80 Гр). Операция выполняют 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, внутриполостная (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/м^2 (вводится до введения карбоплатина). Карбоплатин AUC 5–7 в 1-й день (интервал между курсами 21 день, всего 6 курсов).

23.9.3.2. цисплатин/флуорурацил. Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день. Флуороурацил 4 г/м^2 внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов. Курсы повторяют каждые 28 дней.

23.9.3.3. цисплатин/винорельбин. Цисплатин 70–90 мг/м^2 в 1-й день; винорельбин 25 мг/м^2 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 адъювантную 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-пахово-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; внутритканевая 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 (С52)

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 С52 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
Плоскоклеточная вагинальная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)	8077/0	Лейомиосаркома	8890/3
Плоскоклеточная вагинальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)	8077/2	Рабдомиосаркома, БДУ	8900/3
Плоскоклеточный рак, БДУ	8070/3	*Эмбриональная рабдомиосаркома*	8910/3
Ороговевающий	8071/3	Недифференцированнная саркома	8805/3
Неороговевающий	8072/3	Ангиомиофибробластома	8826/0
Папиллярный	8052/3	Агрессивная ангиомиксома	8841/0

Базалоидный	8083/3	Миофибробластома	8825/0
Бородавчатый	8051/3	Опухолеподобные поражения	
Верукозный	8051/3	Послеоперационный веретеноклеточный узел	
Доброкачественные плоскоклеточные поражения		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Остроконечная кондилома		Аденосаркома	8933/3
Плоскоклеточная папиллома	8052/0	Карциносаркома	8980/3
Фиброэпителиальный полип		Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Тубулоплоскоклеточный полип	8560/0	Лимфомы	
Переходноклеточная метаплазия		Миелоидные неоплазмы	
Железистые опухоли		Меланоцитарные опухоли	
Аденокарциномы		Невусы	
Эндометриоидная	8380/3	*Пигментный невус*	8720/0
Светлоклеточная	8310/3	*Голубой невус*	8780/0
Муцинозная	8480/3	Меланома	8720/3
Мезонефроидная	9110/3		
Доброкачественные железистые поражения		Смешанные опухоли	
Тубулярная аденома	8263/0	Герминоклеточные опухоли	
Ворсинчатая опухоль	8261/0	*Зрелая тератома*	9084/0
Мюллерова папиллома Аденоз		*Опухоль желточного мешка*	9071/3
		Другие	
Эндометриоз		*Саркома Юинга*	9364/3
Эндоцервикоз		*Параганглиома*	8693/1
Кисты			
Другие эпителиальные опухоли			
Смешанная опухоль	8940/0	Вторичные опухоли	
Аденосквамозная карцинома	8560/3		
Аденобазальная карцинома	8098/3		
Высокозлокачественная нейроэндокринная карцинома			
Мелкоклеточная	8041/3		
Крупноклеточная	8013/3		

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 интраэптелиальных 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.

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 облучения 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 диэтилстильбэстроловым 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: обтураторные, внутренние подвздошные (гипогастральные), наружные подвздошные, общие подвздошные.

Для опухолей нижней трети влагалища регионарными являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

24.2.2. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – рак in situ[1]

T1 – опухоль ограничена влагалищем

T2 – опухоль распространяется на паравагинальные ткани

T3 – опухоль распространяется на стенку таза

T4 – опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки или распространяется за пределы малого таза[2]

Примечание:

[1] FIGO больше не включает стадию 0 (Tis).

[2] Наличие буллезного отека не является достаточным доказательством для классификации опухоли как T4.

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;

вульвоскопия, 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, мочевина, 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 внутриполостной 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:

внутритканевая 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 третей 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/м^2) 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/м^2 (вводится до введения карбоплатина). Карбоплатин AUC 5–7 в 1-й день (интервал между курсами 21 день, всего 6 курсов).

Цисплатин/флуорурацил. Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день. Флуороурацил 4 г/м^2 внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов. Курсы повторяют каждые 28 дней.

Цисплатин/винорельбин. Цисплатин 70–90 мг/м^2 в 1-й день; винорельбин 25 мг/м^2 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; внутривлагалищная 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 (С53)

25.1. Основные статистические показатели С53.

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	8041/3
лимфоэпителиомоподобный рак	8082/3		
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		Рабдомиома	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	Ангигиосаркома 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	Опухолевоподобные поражения	
Аденокрцинома в сочетании с нейроэндокринным раком	8574/3	Постоперационный веретеноклеточный узел	
Доброкачественные опухоли из железистого эпителия и опухолеподобные поражения		Лимфомаподобные поражения	
		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Эндоцервикальный полип		Аденомиома	8932/0
Папиллома Мюллерова типа		Аденосаркома	8933/3
Наботовы кисты		Карциносаркома	8980/3
Тоннельные кластеры		Меланоцитарные опухоли	
Микрогландулярная гиперплазия		Голубой невус	8780/0
Дольковая эндоцервикальная гландулярная гиперплазия		Меланома	8720/3
		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 интраэптелиальных 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) (C53.0).

Наружная часть (экзоцервикс) (C53.1).

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, обтураторные), 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	Имуносупрессивные 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 эксперессия, SCC-Ag и hsCRP для раннего выявления рецидива	Serum MyoDI гиперметиляция 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 кюретажа (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, мочевина, 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 стандартизовать 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 (супралеваторно). 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 обтураторные лимфоузлы (минимум до уровня обтураторного 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 A – подобна простой гистерэктомии с минимальной резекцией парацервикса.

Гистерэктомия тип B – проксимальная резекция пузырно-маточных связок и маточно-крестцовых связок, мочеточник туннелируется и парацервикс резецируется на уровне мочеточникового туннеля:

B1: пересечение парацервикса на уровне мочеточника,

B2: дополнительное удаление латеральных парацервикальных лимфоузлов (медиальнее обтураторного нерва).

Гистерэктомия тип C – 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:

C1: нерво-сберегающая,

C2: 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 A по классификации D. Querleu и C.P. Morrow, типу II – тип B, типу III – тип C, 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 неизмененную 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 внутриполостное 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 внутриполостное 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 IIA1 стадии.

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1/IIA1 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 адъювантное 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 культи 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 местно-распространенного 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/внутритканевой 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/внутритканевой 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/м^2 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/м^2 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 монохимиотерапией. Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Химиотерапия I линии:

цисплатин 50–75 мг/м^2 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 4 г/м^2 в/в в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов, каждые 3 нед.;

паклитаксел 175 мг/м^2 в/в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 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/м^2 для цисплатина и до 150 мг/м^2 для

паклитаксела; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных); к схеме может быть добавлен бевацизумаб 15 мг/кг в/в;

паклитаксел 175 мг/м^2 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/м^2 в/в 24-часовая инфузия (+1 месна 5 г/м^2) в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;

цисплатин 50 мг/м^2 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.;

цисплатин 40 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни + иринотекан 60 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.

Химиотерапия (монорежимы) II линии:*

иринотекан 125 мг/м^2 в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;

гемцитабин 1000 мг/м^2 в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;

доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;

капецитабин 2500 мг/м^2 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 культи 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	
Предшественники	
Гиперплазия без атипии	
Атипическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия	8380/2*
Эндометриальные карциномы	
Эндометриоидная карцинома	8389/3
с плоскоклеточной дифференцировкой	8570/3
виллогландулярная	8263/3
секреторная	8382/3
Лейомиосаркома	8890/3
Эпителиоидная лейомиосаркома	8891/3
Миксоидная лейомиосаркома	8896/3
Эндометриальные стромальные и родственные опухоли	
Эндометриальный стромальный узел	8930/0
Низкозлокачественная эндометриальная стромальная саркома	8931/3
Высокозлокачественная эндометриальная стромальная саркома	8930/3
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 лейомима	8890/0		
Диффузный лейомиоматоз	8890/1		
Внутривенозный лейомиоматоз	8890/1		
Метастатическая лейомиома	8898/1		
Гладкомышечная опухоль неопределенного злокачественного потенциала	8897/1		

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 интраэптелиальных 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 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 веретеноклеточным, 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 веретеноклеточным, 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 эпетилиоидноклеточная опухоль (PEComa) – мезенхимальные опухоли, представленные светлыми эозинофильными эпетелиоидными клетками, зернистой цитоплазмой, содержащими пигменты и гладкомышечной дифференципровкой. Как полагают, происходит из периваскулярной эпителиоидной клетки.

Аденомиома – доброкачественная опухоль, состоящая из вариабельного числа эндометриальных желез, эндометриальной стромы в окружении гладких мышц.

Атипическая 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 атипический, а стромальный имеет низкую степень злокачественности.

Карциносаркома (злокачественная смешанная мюллерова опухоль) – опухоль высокой степени злокачественности, представляет собой метапластический 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 нейрэктодермального 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 гематопоэтического происхождения, в том числе миелоидные лейкозы и миелоидные саркомы, характеризующиеся массивными 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 шейку 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 эндоцервикальных 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 эндометрия[1] (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, мочевина, 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 сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденэктомией, оментэктомия (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (открытая/лапароскопическая);

Радикальная модифицированная гистерэктомия (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, 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 инфрамезентериальной лимфаденэктомии удаляют забрюшинные лимфоузлы от уровня нижней брыжеечной артерии до середины общих подвздошных артерий по их длине (паракавальные, ретрокавальные, интераортокавальные, парааортальные, ретроаортальные).

При забрюшинной инфраренальной лимфаденэктомии удаляют лимфоузлы от уровня почечных сосудов до бифуркации аорты (паракавальные, ретрокавальные, интераортокавальные, парааортальные, ретроаортальные).

При забрюшинной супраренальной 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 адъювантной или лечебной, крайне редко в виде предоперационной (при IIIB стадии), а также как самостоятельный метод лечения при наличии абсолютных противопоказаний к операции.

26.2.4.2.1. Брахитерапия применяется после операции в адъювантном 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 адъювантной 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 внутриполостная брахитерапия, РОД 5–7 Гр 1 раз в неделю, СОД 20–30 Гр.

При невозможности проведения ДЛТ возможно проведение только внутриполостной 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/м^2 в 1-й день (вводится до введения карбоплатина);

карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день.

Интервал между курсами 21 день, всего 4–6 курсов.

ДОКСОРУБИЦИН/КАРБОПЛАТИН

доксорубицин 50 мг/м^2 в 1-й день;

карбоплатин AUC 5 в 1-й день.

Интервал между курсами 21 день, всего 4–6 курсов.

ДОКСОРУБИЦИН/ЦИПЛАТИН/ПАКЛИТАКСЕЛ

доксорубицин 45 мг/м^2 в 1-й день;

цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день;

паклитаксел 160 мг/м^2 во 2-й день;

ФИЛГРАСТИМ 5 мкг/кг с 3 по 12 дни.

Интервал между курсами 21 день.

ДОКСОРУБИЦИН/ЦИСПЛАТИН

доксорубицин 50 мг/м^2 в 1-й день;

цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день.

Интервалом между курсами 21 день.

ВИНОРЕЛЬБИН/ЭТОПОЗИД/ЦИСПЛАТИН

винорельбин 25 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни;

этопозид 50 мг/м^2 внутривенно в 1–5-й дни;

цисплатин 20 мг/м^2 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/м^2 в 1–3-й дни;

паклитаксел 135 мг/м^2 в 1-й день;

месна 2000 мг/м^2 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*10^9/л.

Интервал между курсами 21 день.

ИФОСФАМИД/ЦИСПЛАТИН

ифосфамид 1500 мг/м^2;

цисплатин 20 мг/м^2 в 1–4 дни;

месна 2000 мг/м^2 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 стадии[1]

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 адьювантную 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 адъювантную 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 гистерэктомия (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).

IIIC2 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 2 Гр×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 местно-распространенном опухолевом процессе, кровотечении из опухоли и сопутствующей патологии до СОД 50 Гр.

Применяются различные схемы химиотерапии, гормонотерапии и химио-гормонотерапии.

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) + адъювантная 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) + адъювантная 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) + адъювантная внутривлагалищная брахитерапия + химиотерапия – наблюдение
II стадия	Радикальная модифицированная гистерэктомия[1] (тип II) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, с тазовой лимфаденкэтомией[2] (открытая/лапароскопическая) + адъювантная 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 лимфаденкэтомией+ 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 адъювантной брахитерапии назначается адъювантная дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования (отказ от лимфаденэктомии должен быть обоснован);

[3] при карциносаркоме схемы химиотерапии отличаются;

[4] если забрюшинная 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. T – 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 сэндометриозом яичников/таза следует классифицировать как независимые первичные новообразования.

26.3.2.5. Аденосаркома

26.3.2.6. T – 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)

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, мочевина, 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 низкозлокачественной 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 высокозлокачественной 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 низкозлокачественной эндометриальной стромальной саркомы:

I стадия – наблюдение;

II, III, IVA стадии – адъювантная 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, высокозлокачественной 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 разницы между хирургическим и комбинированным методами лечения.

26.3.4.4. Химиотерапия.

Для лечения лейомиосарком, недифференцированных и высокозлокачественных эндометриальных стромальных сарком может быть использован доксорубицин – как в монотерапии, так и в комбинациях, применяемых в лечении сарком мягких тканей.

Альтернативой является комбинация доцетаксела и гемцитабина:

Гемцитабин 900 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м^2 в 8-й день внутривенно в течение 1 часа, филграстим 150 мкг/м^2 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.

Приложение I

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 макропепарата: _____

_____

_____

_____

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			
Серозная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1	Злокачественные	
Серозная пограничная опухоль – микропапиллярный вариант/неинвазивная серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	8460/2*	Серозно-муцинозная карцинома	8474/3*
		Недифференцированная карцинома	8020/3
		Мезенхимальные опухоли	
		Эндометриоидная стромальная	
Злокачественные		саркома низкой степени злокачественности (low-grade)	8931/3
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	8460/3	Эндометриоидная стромальная	
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade)	8461/3	саркома высокой степени злокачественности (high-grade)	8930/3
Муцинозные опухоли		Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Доброкачественные			
Муцинозная цистаденома	8470/0	Аденосаркома	8933/3
Муцинозная аденофиброма	9015/0	Карциносаркома	8980/3
Пограничные		Опухоли стромы полового тяжа	
Муцинозная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль	8472/1	Истинно стромальные опухоли	
		Фиброма	8810/0
		Клеточная фиброма	8810/1
Злокачественные		Текома	8600/0
Муцинозная карцинома	8480/3	Лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом	8601/0
Эндометриоидные опухоли			
Доброкачественные			
Эндометриоидная киста		Фибросаркома	8810/3
Эндометриоидная цистаденома	8380/0	Склерозирующая стромальная опухоль	8602/0
Эндометриоидная аденофиброма	8381/0		
Пограничные		Перстневидная стромальная опухоль	8590/0
Эндометриоидная пограничная опухоль/атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль	8380/1	Микрокистозная стромальная опухоль	8590/0
Злокачественные		Лейдигоклеточная опухоль	8650/0
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-лейдигоклеточные 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		Плазмоцитома	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	Тератома	
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 Мюллерова 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	
		Муцинозная опухоль низкой степени злокачественности, связанная с псевдомиксомой брюшины	
Тазовый фиброматоз	8822/1		
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 С56), /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 (С56), маточных (фаллопиевых) труб (С57), 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 С56

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 C57

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 патогномоничные 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.

TNM	FIGO	
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	IIB	Распространение на другие ткани таза, включая кишку в пределах таза
T3 и/или N1	III[а]	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	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине за пределами таза 2 см или менее в наибольшем измерении, с/без метастазов в ретроперитонеальных лимфатических узлах
T3c, любая N	IIIC	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[в]	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:
[а] Поражение капсулы печени относится к T3/ стадия III
[в] 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: pM0 и 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	N1в	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	M1в

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, РЭ, PAX8 +–, P53–, P16–	Экспрессируют:p16, CK7, WT-1, PAX-8, РЭ, CA125, E-cadherin
Развиваются поэтапно, течение относительно доброкачественное	Агрессивное течение

27.7. Факторы прогноза рака яичников[1] (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 CA-125	Наследственная предрасположенность, ассоциированная с BRCA-1	Вид химиотерапии Снижение уровня CA-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 Неоадьювантная 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, мочевина, 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 НЕ-4 и индекса ROMA (маркер НЕ-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 х 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 х 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 аппендэктомию.

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.

27.9.1.1.1.1.2. 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 (IIB-IV стадии)

Потенциально всем пациенткам, страдающим раком яичников IIB-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, спленэктомию, 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 диссеминатами 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/м^2 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/м^2 внутривенная 3-часовая инфузия в 1-й день на фоне премедикации,

цисплатин 75 мг/м^2 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

циклофосфамид 750–1000 мг/м^2 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/м^2) внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м^2 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:

платинорефрактерный – 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/м^2 с интервалом между курсами 21 день).

27.9.1.2.3. В остальных случаях возможно применение:

27.9.1.2.3.1. Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенно 1 раз в неделю;

27.9.1.2.3.2. Винорельбин 25–30 мг/м^2 внутривенно 1 раз в неделю или 60–80 мг/м^2 внутрь 1 раз в неделю;

27.9.1.2.3.3. Ифосфамид 1500 мг/м^2 внутривенно в 1–5-й дни + месна 300 мг/м^2 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 платинорефрактерном 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 желательно 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). Чаще 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 BEP 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 яичников[1]

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:

[1]-Ovarian 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 BEP. В отдельных случаях при дисгерминоме IB–III стадии может быть проведено 3 курса химиотерапии по схеме EP. 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. BEP:

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. EP:

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 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 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/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 (BEP 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 тяжа[1]

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 CA-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	*Полный*	9100/0
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3	*Частичный*	9103/0
		Инвазивный	9100/1
Неопухолевые поражения			
Избыточно развитое плацентарное ложе		Немолярное поражение ворсин	
Узел и бляшка плацентарного ложа			

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 интраэптелиальных неоплазий высокой степени риска (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.

Гестационные трофобластические опухоли чаще всего возникают после разрешившейся беременности, но также могут возникать после внематочной беременности, самопроизвольных и искусственных абортов. Заболеваемость трофобластическими опухолями беременности после спонтанного аборта составляет 1:15000 абортов, 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 %.

Таблица 28.2

Основные статистические показатели С58 в Беларуси

Показатель	Число	
	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1	4
Заболеваемость 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 ТМ (2016).

Для классификации трофобластических опухолей беременности используется классификация FIGO и ТМ.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе ТМ 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 b-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 b-ХГ в сыворотке крови и моче
Категории М	Клиническое обследование, методы визуализации и оценка уровня b-ХГ в сыворотке крови и моче

Категории риска	Возраст, исход предшествующей беременности, время от момента диагностики беременности, уровень b-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. T – 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 A и B согласно прогностическим показателям.

28.3.2. M – 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 b-ХГ в сыворотке крови до начала лечения (МЕ/мл)	$<10^3$	10^3–$<10^4$	10^4–$<10^5$	$\geq 10^5$
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 (b-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 b-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, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, ферменты печени); общий анализ мочи; коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);

ЭКГ.

28.7.1. Контроль уровня b-ХГ

После эвакуации пузырного заноса пациентки должны быть подвергнуты

динамическому контролю за уровнем b-ХГ в сыворотке крови. Он осуществляется еженедельно до тех пор, пока b-ХГ не будет определяться при последовательных трех исследованиях. Это, как правило, случается в течение 10 недель после эвакуации пузырного заноса. В последующем контроль содержания b-ХГ в крови проводится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом. Персистенция уровня b-ХГ свидетельствует о местном или метастатическом распространении болезни. При лечении динамика изменения уровня b-ХГ должна проводиться еженедельно в одной и той же лаборатории. Изменение содержания b-ХГ во время лечения является ориентиром целесообразности продолжения лечения по используемой схеме или переключения на другую.

28.7.2. Ложнопозитивный уровень содержания b-ХГ

Ложное увеличение b-ХГ может происходить из-за наличия гетерофильных антител, которые мешают качественному иммуноанализу. Такие состояния крайне редки, но ложноположительный уровень b-ХГ может ввести в заблуждение при попытке определить нарушения беременности, такие как внематочная или трофобластические опухоли. Неправильное толкование ложноположительного теста может быть причиной неверной лечебной тактики, включая хирургию и химиотерапию, если основываться только на повышенном уровне b-ХГ. Следует заподозрить ложноположительный результат b-ХГ в случаях, если клиническая картина не соответствует лабораторным данным, если в анамнезе отсутствует беременность, если пациентки проходят лечение с постоянно низким уровнем b-ХГ, который не реагирует на лечение соответствующим образом. В редких случаях источником увеличения b-ХГ, особенно у женщин, приближающихся к менопаузе, является гипофиз.

При подозрении на ложноположительный уровень b-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 b-ХГ без тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение трех недель;

рост уровня b-ХГ на 10 % и более при двух последовательных измерениях в течение двух недель;

сохраняющийся повышенным в течение 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса уровень b-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 монохимиотерапии 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/м^2 внутривенно в течение 10–15 мин однократно каждые 2 недели;

28.8.3.1.4. метотрексат 1 мг/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 b-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/м^2 внутривенно в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин,

метотрексат 100 мг/м^2 внутривенно струйно и далее 200 мг/м^2 в виде непрерывной инфузии в течение 12 часов;

2-й день: этопозид 100 мг/м^2 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/м^2 внутривенно струйно,

циклофосфамид 600 мг/м^2 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 b-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/м^2 внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день;

цисплатин 80 мг/м^2 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 этопозида на второй день);

8-й день: этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин;

метотрексат 100 мг/м^2 внутривенно струйно и далее 200 мг/м^2 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни или 100 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 в схеме EMA-CO. 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 удается 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 (b-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 в лучшему прогнозу)	Курение ВИЧ / иммуносупрессия	
Исследуемые	p53 (предиктор метастазов в лимфатичеких 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
– Аденосквамозный рак	8560/3
– Саркоматоидный (веретеноклеточный) 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 интрапэпителиальная неоплазия	8077/2
Бородавчатая / базалоидная/ бородавчатая-базалоидная	
Дифференцированная пенильная интрапэпителиальная 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 (CO^2 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 запирательные лимфоузлы (проксимальная граница: бифуркация общих подвздошных артерий, латеральная: подвздошно-паховый нерв, медиальная: запирательный 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 неоадъювантной 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.

292.5.2.3. 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 лимфодисссекции. 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Флуороурацил 750–1000 мг/м^2/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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Блеомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

Метотрексат 25 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Следующий курс через 21 день.

29.5.3.2.3. VBM (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 винкристина.

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
Заболеваемость 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
Мезенхимальные 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 Глисону. 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 T, N и M категорий:

Категория «T» – 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

T – 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 локализации 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 гипоэхогенного 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 атипической 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, атипической 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 Т2 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 исследования 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, меченным ^{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 (PSMAPET/CT) 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 (cT). 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 сумма Глисона<7 и cT1-cT2a	ПСА 10–20 нг/мл или сумма Глисона=7 или cT2b	ПСА >20 нг/мл или сумма Глисона>7 или cT2c	Любой ПСА, любая сумма Глисона при cT3-cT4 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 (Т1, Т2-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 (cT1–2N0M0).

Возможными вариантами лечения локализованного РПЖ являются:

радикальная простатэктомия ± адъювантная 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 сТ1-сТ2а, ПСА £10 нг/мл, плотность ПСА<0,15 нг/мл/см^3, 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 менее12 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 cT1aN0M0 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 запирательной ямки (в том числе расположенных краниально и каудально от запирательного 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 мочеточника 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 cT1c, 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 простатэктоми. 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 нерадикальности операции.

Неоадъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.7.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адъювантная 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 неоадъювантной или адъювантной 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 неоадъювантной, сопутствующей и кратковременной (4–6 мес.) адъювантной 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 неоадъювантной, сопутствующей и длительной (24–36 мес.) адъювантной 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 $см^3$ 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. Неоадъювантная 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 $см^3$). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS >20), снижении объемной скорости мочеиспускания (Qmax<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. Неоадъювантная и адъювантная 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 (T3a). Как этап мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных пациентов с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах. Неоадъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

30.8.3. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адъювантная 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 одни месяц после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл).

30.8.4. Адъювантная 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 конгнитивной 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 мг1 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/м^2 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 надира (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляется 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. PSMAPET/CT может является 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 осуществляется 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 (бикалютамид, флютамид, 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:

бикалютамид 150 мг внутрь 1 раз в сутки

флютамид 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;

Кетоконазол 200 мг 3 раза в день натощак 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/м^2 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/м^2 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

Несеминомные 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 применятся.

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 прорастать 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/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1 - N3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/TX Любая pT/TX	N1 N1	M0 M0	S0 S1
Стадия IIB	Любая pT/TX Любая pT/TX	N2 N2	M0 M0	S0 S1
Стадия IIC	Любая pT/TX Любая pT/TX	N3 N3	M0 M0	S0 S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/TX Любая pT/TX	Любая N Любая N	M1a M1a	S0 S1

Стадия IIIB	Любая pT/TX Любая pT/TX	N1-3 Любая N	M0 M1a	S2 S2
Стадия IIIC	Любая pT/TX Любая pT/TX Любая pT/TX	N1-3 Любая N Любая N	M0 M1a M1b	S3 S3 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 пациентов	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, апоптотический 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, мочевина, билирубин, глюкоза, ионы K, 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. 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.
Семинома в I клинической стадии	У ответственных пациентов с благоприятными прогностическими факторами (размер опухоли яичка <4 см. без инвазии опухоли *rete testis*) показано наблюдение. Альтернативой наблюдению является 1 курс монохимиотерапии карбоплатином AUC×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.
Семинома в клинической стадии IIA	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 (4×EP** или 3×BEP**).
Семинома в клинической стадии IIB	Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов или курсы полихимиотерапии (4×EP** или 3×BEP**).
Несеминомные опухоли в клинической стадии IA/B	Пациентов необходимо информировать о всех вариантах лечения после удаления яичка (наблюдение, химиотерапия, НСЗЛАЭ). У ответственных пациентов с IA стадией 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 BEP**. Альтернативой химиотерапии является НСЗЛАЭ. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме BEP (или наблюдение у отдельных пациентов).
Несеминомные опухоли в клинической стадии IS	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 BEP.
Несеминомные опухоли в клинической стадии IIA с нормальным уровнем опухолевых маркеров	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 BEP** (или наблюдение у отдельных пациентов).

Несеминомные опухоли в клинической стадии IIA с повышенным уровнем опухолевых маркеров или в клинической стадии IIB	Показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме BEP** в соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG.
Распространенные герминогенные опухоли – семинома и несеминома (стадии IIC/III)*	Пациенты с благоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме BEP**. Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме BEP**. Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме BEP** 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 BEP до 4 курсов. Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме BEP** вне зависимости от скорости снижения опухолевых маркеров.
Раннее (<2 лет) прогрессирование 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 аутотрансплантиацией периферических стволовых клеток крови.
Позднее (>2 лет) прогрессирование 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.

---

* 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 $м^2$ у пациентов с площадью тела >2 $м^2$) 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, метахронной 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 (CAM 5.2), плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; при GCNIS – плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; другие – хроматогранин 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 одномоментно 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 адъювантного 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. Адъювантная химиотерапия.

Альтернативой наблюдению является проведение одного курса монохимиотерапии карбоплатином AUC×7. В крупном рандомизированном исследовании MRC/EORTC, сравнивающем эффективность адъювантной лучевой терапии и монохимиотерапии карбоплатином AUC×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. Адъювантная лучевая терапия.

Альтернативным методом лечения после орхифуникулэктомии при семиноме в I клинической стадии является проведение адъювантной 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.

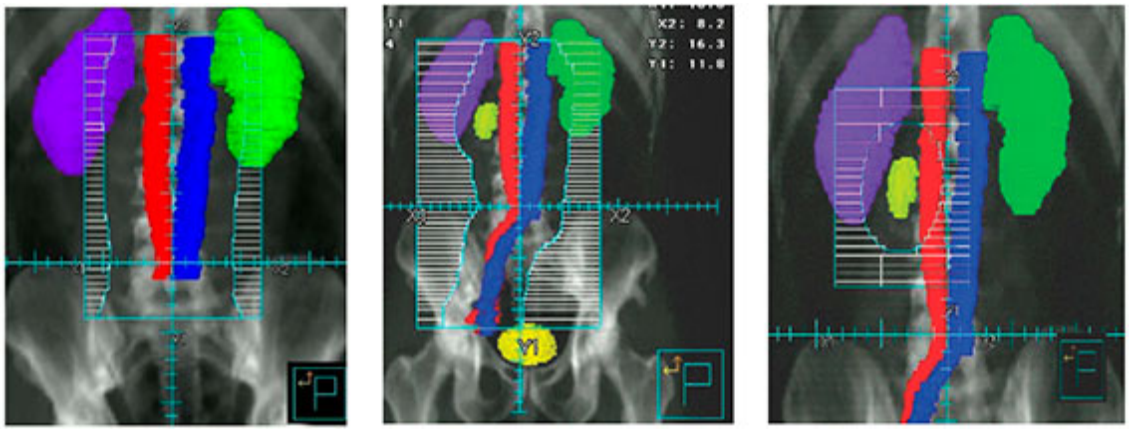


Рисунок 31.1 – Схема полей облучения при адъювантной лучевой терапии семиномы в I стадии (а), первой (б) и второй (в) фазы лечения опухоли правого яичка IIA/B стадий

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 монохимиотерапии карбоплатином AUC×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 IIA/B.

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 IIA/B 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 герниорафия).

Вторая фаза (буст) состоит в проведении обучения в РОД 2 Гр до дозы 30 Гр при стадии IIA или дозы 36 Гр при стадии IIB. 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 лечится 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 семиноме в стадиях IIA/B. Проводятся 3 курса химиотерапии по схеме BEP или 4 курса EP в случаях противопоказаний к блеомицину. Несмотря на большую кратковременную токсичность, отдаленные результаты лучевой и химиотерапии сопоставимы.

Резюме: лечение семиномы в клинических стадиях IIA/B. Семинома в клинической стадии IIA (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×BEP или 4×EP). Семинома в клинической стадии IIB (pT1-4N2M0). Стандартным лечением является адъювантная лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов или курсы полихимиотерапии (3×BEP или 4×EP)

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 орхифуникулэктомии. 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 BEP. 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 полой 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 BEP 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 BEP. В настоящее время пациентам с наличием сосудистой инвазии (категория pT2) рекомендуется один курс BEP, что связано с низкой частотой рецидивов (2–3 %) и эквивалентными показателями выживаемости при сохранении высокой эффективности спасительной терапии. В случае рецидива после 1×BEP, рекомендуется проведение трех курсов BEP.

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 BEP (или 4×EP).

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 BEP. Альтернативой химиотерапии является НСЗЛАЭ. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме BEP (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 BEP

31.12. Лечение несеминомных опухолей в клинических стадиях IIA/B.

31.12.1. Клиническая стадия IIB и IIA с повышенными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии.

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 IIA с нормальными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии.

Возможно использование двух вариантов ведения пациентов: НСЗЛАЭ или

наблюдение.

31.12.2.1. Забрюшинная ЛАЭ.

Стандартным методом лечения пациентов несеминомным раком яичка IIA 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 IIA/B) показано проведение адъювантной химиотерапии (категория pN1) или наблюдения (pN2-3).

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 BEP в соответствии с классификацией IGCCCG (см. раздел 11).

Резюме Клиническая стадия IIA с повышенным уровнем опухолевых маркеров (pT1-4 N1 M0 S1) и клиническая стадия IIB (pT1-4 N2 M0 S0-1). Показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме BEP в соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG (подробнее см. раздел по лечению распространенных опухолей). Клиническая стадия IIA 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 BEP (или наблюдение у отдельных пациентов)

31.13. Лечение пациентов распространенными опухолями (стадии IIC/III).

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 метастазы. Маркеры в пределах S1* *5-летняя выживаемость 92 %*	Любое первичное поражение при отсутствии внелегочных висцеральных метастазов. 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 орхифуникулэктомии.

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 BEP. При наличии противопоказаний к применению блеомицина (почечная недостаточность, возраст >50 лет, выраженная патология легких) проводятся 4 курса химиотерапии по схеме EP. 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 $<1{,}0\times10^9$/л) или тромбоцитопения $<100\times10^9$/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 м^2) у пациентов с площадью тела >2 м^2 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 BEP в качестве стандартного лечения этих пациентов.

31.13.3. Неблагоприятный прогноз.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартным является использование 4 курсов BEP. У отдельных пациентов, желающих избежать легочной токсичности блеомицина (из-за наличия пневмосклероза или особенностей профессии), а также пациентов с первичным медиастинальными герминогенными опухолями альтернативой BEP является схема VIP (PEI) (этопозид, ифосфамид и цисплатин), которая оказались равна по эффективности BEP, 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 BEP×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 IIC/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 $м^2$ у пациентов с площадью тела >2 $м^2$) не допускается.
Пациенты с благоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме BEP.
Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме BEP.
Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме BEP 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 BEP до 4 курсов.
Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме BEP 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-позитивных результатов показан повтор исследования через 6 недель или биопсия образования. Также биопсия показана при маркер-негативном росте опухоли. В случае верификации наличия жизнеспособной семиномы 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. Несеминомные 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 адъювантная химиотерапия не показана и за такими пациентами необходимо наблюдать.

У пациентов с резецированной жизнеспособной опухолью после второй или третьей линий химиотерапии прогноз значительно хуже. Адъювантная 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 Lorch-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 BEP, 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. Несеминомные 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 несеминомных 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.

BEP:

Цисплатин 20 мг/м^2/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни.

Этопозид 100 мг/м^2 /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/м^2/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1–5-й дни.

Этопозид 100 мг/м^2/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 × [скорость клубочковой фильтрации + 25]) внутривенная инфузия в течение 60 мин в день 1.

VIP:

Этопозид 75 мг/м^2 /день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни.

Ифосфамид 1200 мг/м^2/день 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/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/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день.

Ифосфамид 1500 мг/м^2/день в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 2–5-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 2–5-й дни.

Цисплатин 25 мг/м^2/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.

VeIP:

Винбластин 0,11 мг/кг внутривенно в течение 5–10 мин, 1-й и 2-й дни.

Ифосфамид 1200 мг/м^2/день внутривенно 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 /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. Высокодозная химиотерапия.

HD-CE:

Карбоплатин 700 мг/м^2 (площадь поверхности тела) внутривенно

Этопозид 750 мг/м^2 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/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день.

Ифосфамид 2000 мг/м^2/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/м^2 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 несеминомными 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 несеминомных 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.

Таблица 31.9

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 адъювантной 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 (С64)

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 (мышцесодержащие) 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 полой вены		
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 паракавальные 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 веретеноклеточная 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 ×400
G2 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении ×400 и видимые, но не выраженные при увеличении ×100
G3 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении ×100
G4 – выраженный ядерный плеоморфизм, наличие многоядерных гигантских клеток, и/или рабдоидная и/или саркоматоидная дифференцировки

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 опухолях почки (T1-T3a) 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. Адъювантная 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 удовлетворительным 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. Иммунотерапия.

Иммунотерапия интерфероном-альфа 5 млн МЕ/м^2 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/м^2 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 метахронными отдаленными метастазами (рисунок 32.2).

32.5.5.1. При местном рецидиве после органоуносящего 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 метахронными 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 метахронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано проведение системной терапии.

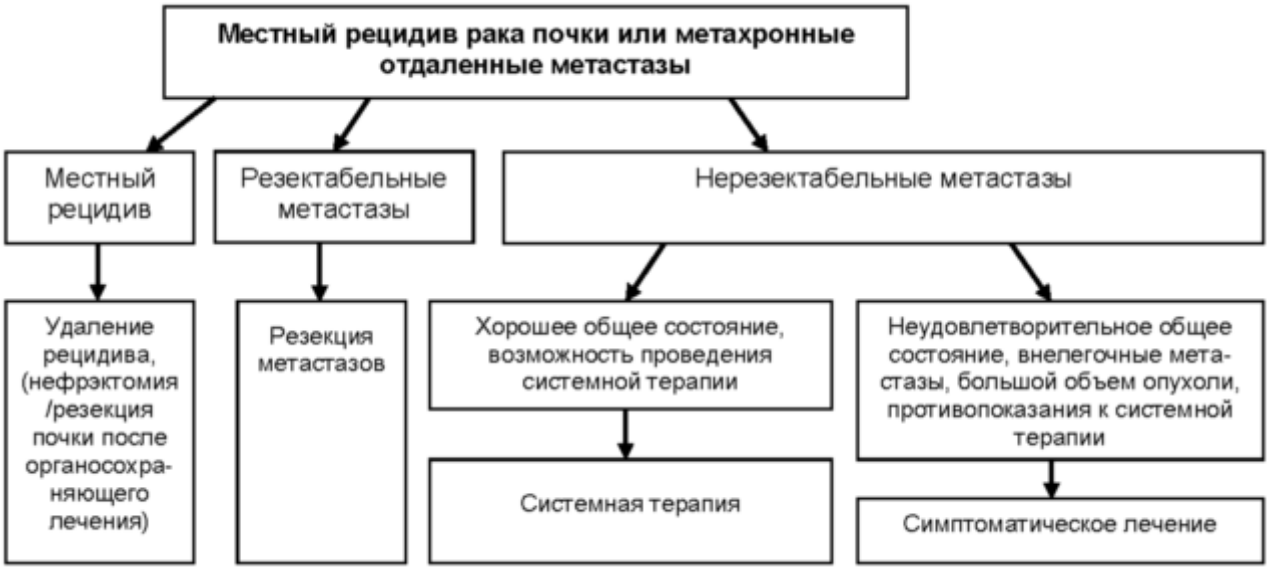


Рисунок 32.2 – Алгоритм лечения пациентов с местным рецидивом или метахронными отдаленными метастазами

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 (C65, C66)

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 C65, C66

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. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – 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)	околомочеточниковая 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 Любая T Любая T	N0 N1-2 Любая N	M0 M0 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, мочевина, 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 паракавальных, ипсилатеральных общих, наружных подвздошных и запирательных лимфоузлов. При левосторонних опухолях лимфодиссекция включает удаление парааортальных, ипсилатеральных общих, наружных подвздошных и запирательных 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 Льето, 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 неоадъювантная полихимиотерапия на основе цисплатина перед радикальной нефроуретерэктомией.

33.4.4.1. M–VAC:

Метотрексат 30 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

Винбластин 3 мг/м^2 внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

Доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

Цисплатин 70 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

Химиопрепараты вводятся в 15 и 22 дни только при уровне лейкоцитов > $2,5\times10^9$ и тромбоцитов > 100×10^{12}. Повторные курсы каждые 28–32 дня.

33.4.4.2. GC:

Цисплатин 75 мг/м^2 в 1 день

Гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1, 8, 15 дни

Повторные курсы каждые 28 дней.

33.4.4.3 CMV:

Цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред – и постгидратацией.

Метотрексат 30 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Винбластин 4 мг/м^2 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 45–50 Гр при наличии субклинических и микроскопических признаков болезни.

При большем распространении (множественное поражение лимфоузлов или

наличие позитивного края) может применяться буст в СОД 5–10 Гр.

В зону облучения включается: ложе почки, ложе мочеточника до стенки мочевого пузыря, ипсилатеральный треугольник мочевого пузыря. В зону облучения также должны включаться ипсилатеральные паракавальные 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 (Та – Т1).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевина, креатинин, трансаминазы – через 3 месяца, затем ежегодно.

Рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография и остеосцинтиграфия по показаниям.

33.5.2. Инвазивные опухоли (Т≥2).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевина, креатинин, 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 – мочевина, креатинин, 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≥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 – нерегионарные 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 *in situ*: «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 *in situ*, 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*microinvasive* или T1*extensive invasive*)		

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];

плазмоцитоидный/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, мочевина);

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 (K, 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.

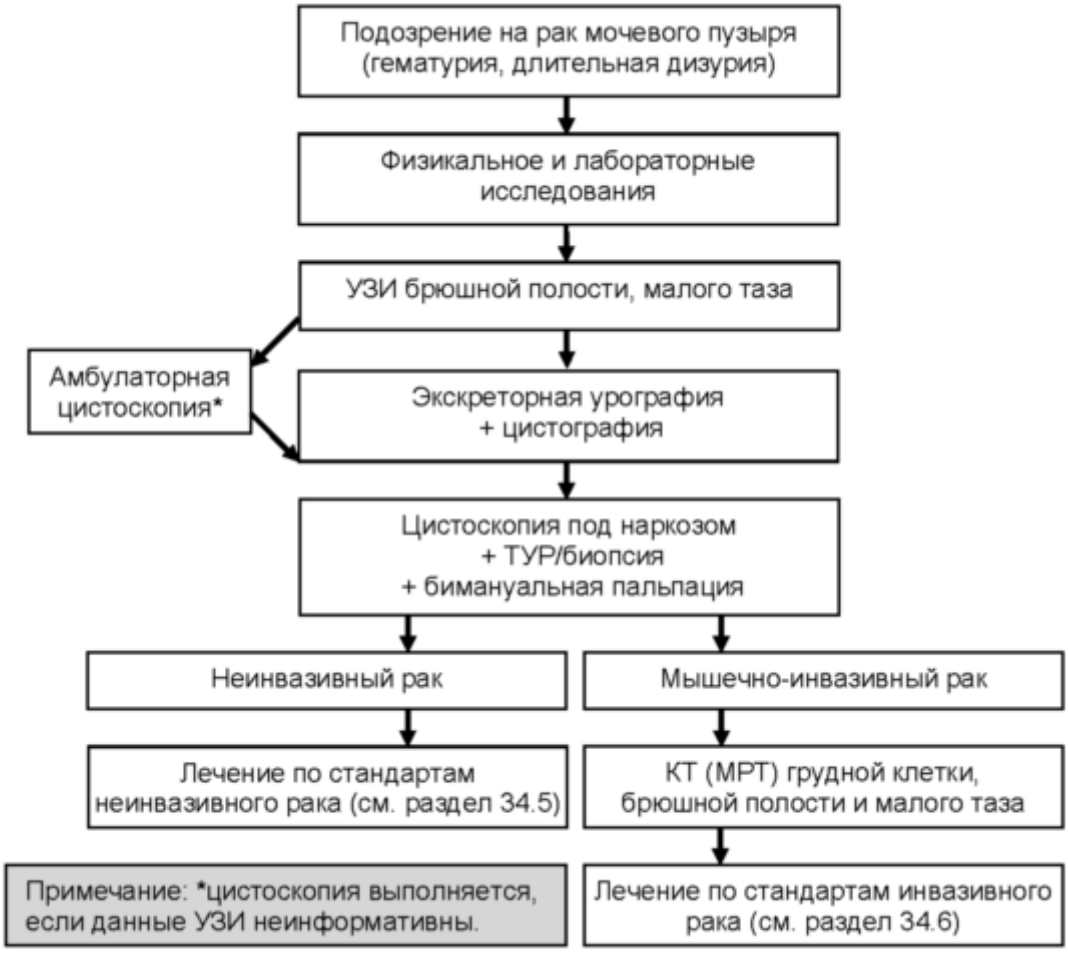


Рисунок 34.1 – Алгоритм диагностики опухолей мочевого пузыря

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).

Адъювантные 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 очаги 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 инстилляция химиопрепарата[1]
Промежуточный прогноз Все остальные опухоли	ТУР[2] ± ФДД[3] ± однократная инстилляция 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 *in situ*	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 раздельно для морфологического исследования.

При наличии участков измененной слизистой, подозрительных на наличие предопухолевой 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), присутствии 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 предопухолевых 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 инстилляция химиопрепарата после ТУР.

Однократная ранняя (в течение 2–6 часов после ТУР) инстилляция химиопрепарата препятствует имплантации опухолевых клеток после операции и снижает частоту рецидивов у пациентов с благоприятным и, частично, промежуточным риском рецидива. Однократная инстилляция 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 инстилляции используется раствор 50 мг доксорубицина в 50 мл дистиллированной воды, который вводится внутрипузырно на 1 ч в течение первых 2–6 часов после ТУР. Противопоказаниями к внутрипузырной инстилляции является подозрение на перфорацию мочевого пузыря во время ТУР или выраженное кровотечение, требующее перфузии мочевого пузыря.

34.5.6. Ранняя повторная ТУР (реТУР).

В связи с высокой частотой обнаружения остаточной опухоли после выполнения «радикальной» ТУР и вероятностью ошибочного стадирования в результате нераспознания мышечной инвазии предложено выполнять реТУР через 1–8 недель после первичной для выявления остаточной опухоли, коррекции ошибок в определении стадии и отбора пациентов для ранней цистэктомии. Показаниями к реТУР 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. РеТУР в таких случаях целесообразно выполнять при наличии визуализируемой опухоли в мочевом пузыре. При отсутствии цистоскопических данных за опухоль реТУР можно избежать.

34.5.7. Внутрипузырная химиотерапия.

Внутрипузырная химио- и иммунотерапия может применяться в сочетании с хирургическим лечением для профилактики рецидивов после операции. В настоящее время для внутрипузырного введения используются доксорубицин, эпирубицин.

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

Доксорубицин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно на 1–2 ч еженедельно в течение 6–8 недель.

Эпирубицин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно 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 атравматичной катетеризации

мягким катетером вводят в мочевой пузырь на 1–2 часа. Системное использование антибиотиков или чрезмерное использование любрикантов для смазки катетера при проведении инстилляции 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 инстилляции 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 инстилляции 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 инстилляции 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.			
×	×	×	×	×	×							×	×	×						×	×	×	
1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	5 нед	6 нед	7 нед	8 нед	9 нед	10 нед	11 нед	12 нед	13 нед	14 нед	15 нед	16 нед	17 нед	18 нед	19 нед	20 нед	21 нед	22 нед	23 нед	24 нед
1 месяц				2 месяц				3 месяц				4 месяц				5 месяц				6 месяц			

3 еженедельные инстилляции														
×	×	×		×	×	×		×	×	×		×	×	×		×	×	×
45 нед	46 нед	47 нед		70 нед	71 нед	72 нед		93 нед	94 нед	95 нед		117 нед	118 нед	119 нед		141 нед	142 нед	143 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 неоадъювантная 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 железы 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 (Ileum 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. Неоадъювантная и адъювантная полихимиотерапия.

Неоадъювантная 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. Неоадъювантная химиотерапия на основе карбоплатина не используется.

Пациентам после радикальной цистэктомии с pT3-4 и/или pN+, не получавшим неоадъювантной химиотерапии, показано проведение адъювантной 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 (cT2-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 неоадъювантной 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/м^2 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 мочевой 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 ортотопических 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/м^2 в 1 день

Гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1, 8, 15 дни

Повторные курсы каждые 28 дней.

M-VAC:

Метотрексат 30 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

Винбластин 3 мг/м^2 внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

Доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

Цисплатин 70 мг/м^2 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 >2,5×10^9 и тромбоцитов >100×10^{12}. Повторные курсы каждые 28 дней.

CMV:

Цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред- и постгидратацией.

Метотрексат 30 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Винбластин 4 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 3 недели.

GemCarbo:

Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенно в течение 30 мин. в 1-й и 8-й дни

Карбоплатин AUC 4,5 (4,5 × [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, мочевина, электролиты);

общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты);

кислотно-щелочное состояние крови;

общий анализ мочи, посев мочи (по показаниям)

ГЛАВА 35
ИСКЛЮЧЕНА

35.1 – 35.17, 35.2 – 35.4. Исключены.

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 ультрасонография 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 ультрасонография

(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 лимфатический 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 C69.3[1]

	Код
Злокачественная меланома БДУ	8720/3
Эпителиоидно-клеточная меланома	8771/3
Веретеноклеточная меланома БДУ	8772/3
Веретеноклеточная меланома, тип А	8773/3
Веретеноклеточная меланома, тип В	8774/3

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.

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
III C	T4d–e	N0	M0	III C	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 (допплерография);

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, псевдотумарозных 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 T1, T2 показана органосохраняющая операция – блокэксцизия опухоли. При диагностике меланомы цилиарного тела T3, показана энуклеация глазного яблока. При распространенности T4 производится экзентерация тканей орбиты.

При клинически установленной меланоме хориоидеи T1, T2 по показаниям проводится органосохраняющее лечение: транспупиллярная термотерапия (ТТТ) и/или транспупиллярная фотодинамическая терапия (ФДТ), брахитерапия с установкой бета-офтальмоаппликатора (b-ОА) или комбинация методов в зависимости от размера, степени пигментации и локализации опухоли.

В стадии T3 по показаниям проводится комбинация органосохраняющих методов лечения или энуклеация глазного яблока.

При распространенности опухоли T4 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 панмакуллярной 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/см^2 на одно поле).

36.1.6.2.3. Брахитерапия 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 парапапилярной 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 b-*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 врастает в ДЗН;

опухоль врастает 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 $^{106}Ru+^{106}Rh$ рекомендуемая расчетная доза на вершину опухоли составляет 120 Гр. Расчетная доза на склеру 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 b-*ОА*

Установка b-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 b-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 склеру выявляется методом прямой офтальмоскопии. Подготовленный тип b-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 b-ОА может быть установлен под непересеченную мышцу. При локализации опухоли у ДЗН используется b-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 склеру производится снятие b-ОА в условиях операционной, под общим наркозом.

Методика снятия b-*ОА*

Производится снятие непрерывного шва с конъюнктивы, b-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 b-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 панмакуллярной 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 транссудата 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 фотолона 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 b-офтальмоаппликатора с радионуклидами $^{106}Ru+^{106}Rh$.

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 хориоидее.

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 II B (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 IIIB (T3d N0 M0, T4b–c N0 M0) – энуклеация глазного яблока и поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока.

Стадия IIIC (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 канальцы

Конъюнктива

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 C44.1[1]

	Код
Плоскоклеточные новообразования	
Акантолитическая (аденоидная) плоскоклеточная карцинома	8075/3
Веретеноклеточная плоскоклеточная карцинома	8074/3
Веррукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/3
Болезнь Боуэна	8081/2
Новообразования кожных придатков	
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:

[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.

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 T3a, T3b, T4.

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 Tis, T1 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 канальцев, эктропионов разной степени выраженности) приводящих к упорной эпифоре и косметическому дефекту.

При T2a, T2b (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 T3b и T4 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 T3a, T3b, T4 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 B стадия (T2, T2a N0 M0) хирургический метод лечения. Строго по показаниям может быть использована внутритканевая лучевая терапия.

II A стадия (T2b, T2c, T3 N0 M0) хирургический метод лечения, внутритканевая лучевая терапия строго по показаниям.

II B 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 A–B стадия (любая T N1–2 M0)

Лечение первичного очага: лучевой, хирургический, комбинированные методики. При регионарном метастазировании по показания 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 T 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 1день;

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 развиться 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 ≥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 Т1–Т2 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 Т3–Т4 используется электронотерапия, телегаммaтерапия, 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 Т3–Т4 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).

Таблица 37.1

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.

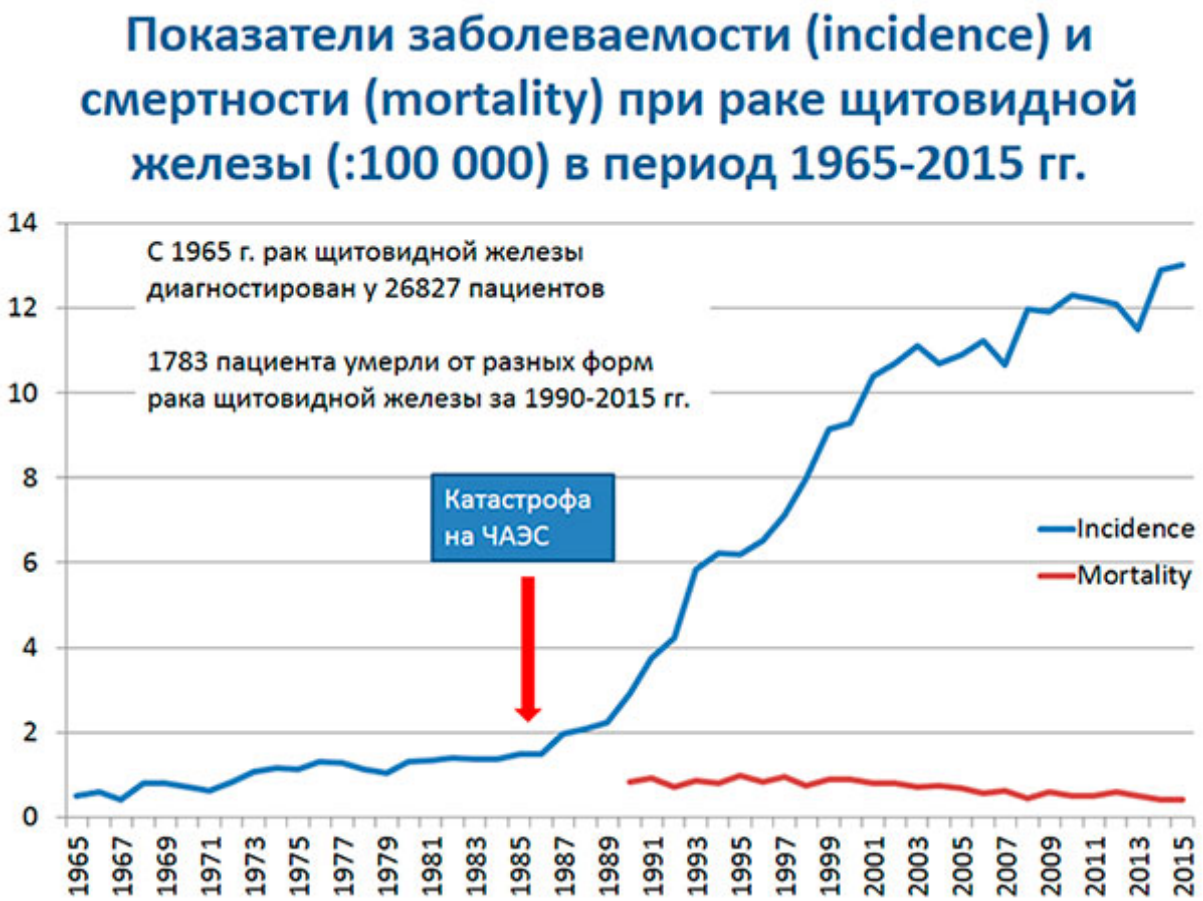


Рисунок 37.1 – Рак щитовидной железы в РБ (заболеваемость и смертность) в период 1965–2015 гг.

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; «мезонефороидный» (hobnail); диффузно-склеротический; высококлеточный; столбчатоклеточный; солидный; крибриформный (крибриформно-морулярный); папиллярный с фасциитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный с веретеноклеточной 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	Веретеноклеточный; 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), веретеноклеточный 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), атипический (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 («инсиденталома»), 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 экстратиреоидным 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 веретеноклеточной 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 анамнестические 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 окружающим 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/опухоли 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/PPARγ.

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 (МРЩЖ) 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 МРЩЖ и МЭН 2В.

37.3. Наследственные опухолевые синдромы.

Наследственная предрасположенность характерна для МРЩЖ, составляя от 20 до 30 % всех выявленных случаев. Заболевание может проявляться самостоятельной патологией – семейная форма МРЩЖ, 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	PRKAR1A	Поражение кожи/слизистых оболочек (лентигиноз, миксомы, голубые и эпителиоидные невусы) Миксомы сердца Первичная пигментная нодулярная надпочечниковая дисплазия (ППННД) Сертолиомы Соматотропинома Опухоли молочной железы РЩЖ/множественный узловой зоб Псаммозные меланотические шванномы Остеохондромикома

37.4. Классификация TNM (UICC, 8 редакция).

Классификация применима только для рака, диагноз которого должен быть подтвержден результатами морфологического исследования:

37.4.1. T^1- первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до (£) 20 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T1a – опухоль до (£) 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 экстратиреоидным 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 экстратиреоидным 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, медуллярном 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
Медуллярный 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-футлярное 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 – laminasuperficialisfasciaecervicalis,

сзади – laminaprevertevralisfasciaecervicalis (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 контрлатеральной стороне обязательна.

Объем операции на регионарных лимфатических узлах при медуллярном или плохо дифференцированном раке:

При медуллярном 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-футлярного 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 неметастазирующей 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 медуллярного 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 медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), 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 МРЩЖ 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 поли позе 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, b-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 радиофарпрепарата за пределами ложа щитовидной железы	Папиллярный рак: опухоли любого размера с минимальным экстратиреоидным 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 радиофарпрепарата 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*1000/микролитр и тромбоциты менее 100*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, повторятся с периодичностью от 8 до 12 месяцев с последовательным повышением активности не менее чем на 30 % от предшествующего курса, но не более 5,5 ГБк.

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 ДТЛ может быть применена при болевом синдроме (сдавлении трахеи, спинного мозга). Как дополнительный метод лечения ДЛТ используется при неоперабельных случаях плоходифференцированного, 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:

Доксорубицин 20 мг/м^2, еженедельно

Доксорубицин 60 мг/м^2, 1 раз в 3 недели

Цисплатин 35 мг/м^2, еженедельно

Паклитаксел 30–60 мг/м^2, еженедельно

Комбинация: Паклитаксел 50 мг/м^2 + карбоплатин AUC 2, еженедельно.

Предпочтительно использовать еженедельные режимы введения в сочетании с лучевой терапией.

37.8.2. Лечение метастатического анапластического рака щитовидной железы:

Монотерапия:

Доксорубицин 20 мг/м^2, еженедельно

Доксорубицин 60–75 мг/м^2, 1 раз в 3 недели

Паклитаксел 60–90 мг/м^2, еженедельно

Паклитаксел 60–90 мг/м^2, еженедельно

Паклитаксел 175–200 мг/м^2, 1 раз в 3 недели

Комбинированные режимы:

Паклитаксел 60–100 мг/м^2 + карбоплатин AUC 2, еженедельно

Паклитаксел 135–175 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5–6, 1 раз в 3 недели

Доцетаксел 60 мг/м^2 + доксорубицин 60 мг/м^2, 1 раз в 3 недели

37.8.3. Метастатический медуллярный рак щитовидной железы:

Доксорубицин, 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
RET/PTC 1	Классический и диффузно-склеротический варианты папиллярного рака (в том числе – наблюдения карцином, индуцированных радиацией)
RET/PTC 3	Солидный вариант папиллярного рака (в том числе наблюдения карцином, индуцированных радиацией)
RAS, PAX8-PPARγ	Фолликулярный рак, фолликулярный вариант папиллярного рака (преимущественно не инвазивный тип), плохо дифференцированный рак, анапластический рак
ALK-fusions	Плохо дифференцированный рак, анапластический рак
BRAF V600E	Преимущественно классический, оксифильноклеточный или высококлеточный папиллярный рак
PI3K/AKT	Фолликулярный рак, плохо дифференцированный рак, анапластический рак
APC, beta-catenin	Крибриформный (крибриформно-морулярный) вариант папиллярного рака
TERT	Папиллярный рак (часто встречается при высококлеточном и оксифильноклеточном вариантах), как правило, агрессивного клинического поведения, плохо дифференцированный рак, анапластический рак
PTEN	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 £ 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 2 нг/мл, нет признаков активности ^{131}I 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 ^{131}I 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 использование ^{131}I).

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 стимуляция 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 (C79).

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 (C76–C80) в разделе «Злокачественные новообразования», еще целый ряд подрубрик, позволяющих регистрировать данную патологию (например, C48.2 при канцероматозе брюшины, C43.9 при метастазах меланомы из невыявленного первичного очага, а также целые рубрики вроде C26 «злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения» и C39 «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 удается – 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.

CK7-/CK20+. 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.

CK7+/CK20-. 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 TTF-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 TTF-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 РЭА, CA 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 HepPar1. 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. Адъювантная 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 аблация). 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 удается 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 радиохирургия, 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 неходжскинскую 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 Е.

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 °С 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, мочевина, 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 (МТИ≥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:

Доксорубицин 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/м^2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Доксорубицин 35 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин, день 1-й.

Этопозид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й.

Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, дни 1–7-й.

Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1–14-й.

Винкристин 1,4 мг/м^2 внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг).

Блеомицин 10 мг/м^2 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 гемотрасфузии.

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 fild 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)

a. 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.

b. 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 £ чем накопление в просвете дуги аорты, 3-накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в просвете дуги аорты, но £ 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.).

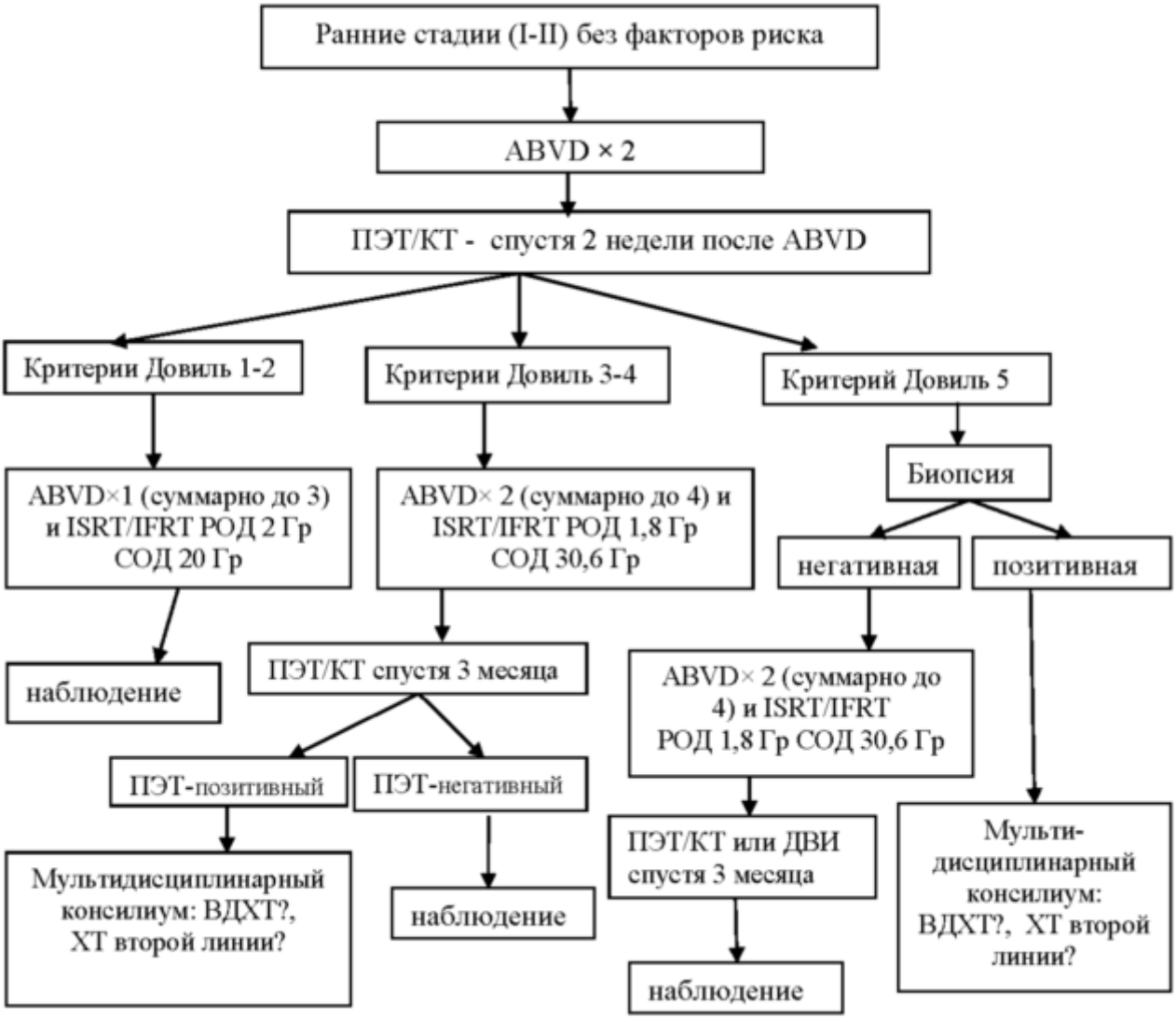


Рисунок 39.2 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) без факторов риска

39.6.2. Лечение пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 1 и/или 2 (СОЭ≥50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А); ≥30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б) и/или поражение 3 и более лимфатических областей).

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 2 курса ABVD (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

при критерии Довиль 3–4 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4) или 2 курса BEACOPP 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 ABVD (суммарно до 6), затем лучевая терапия.

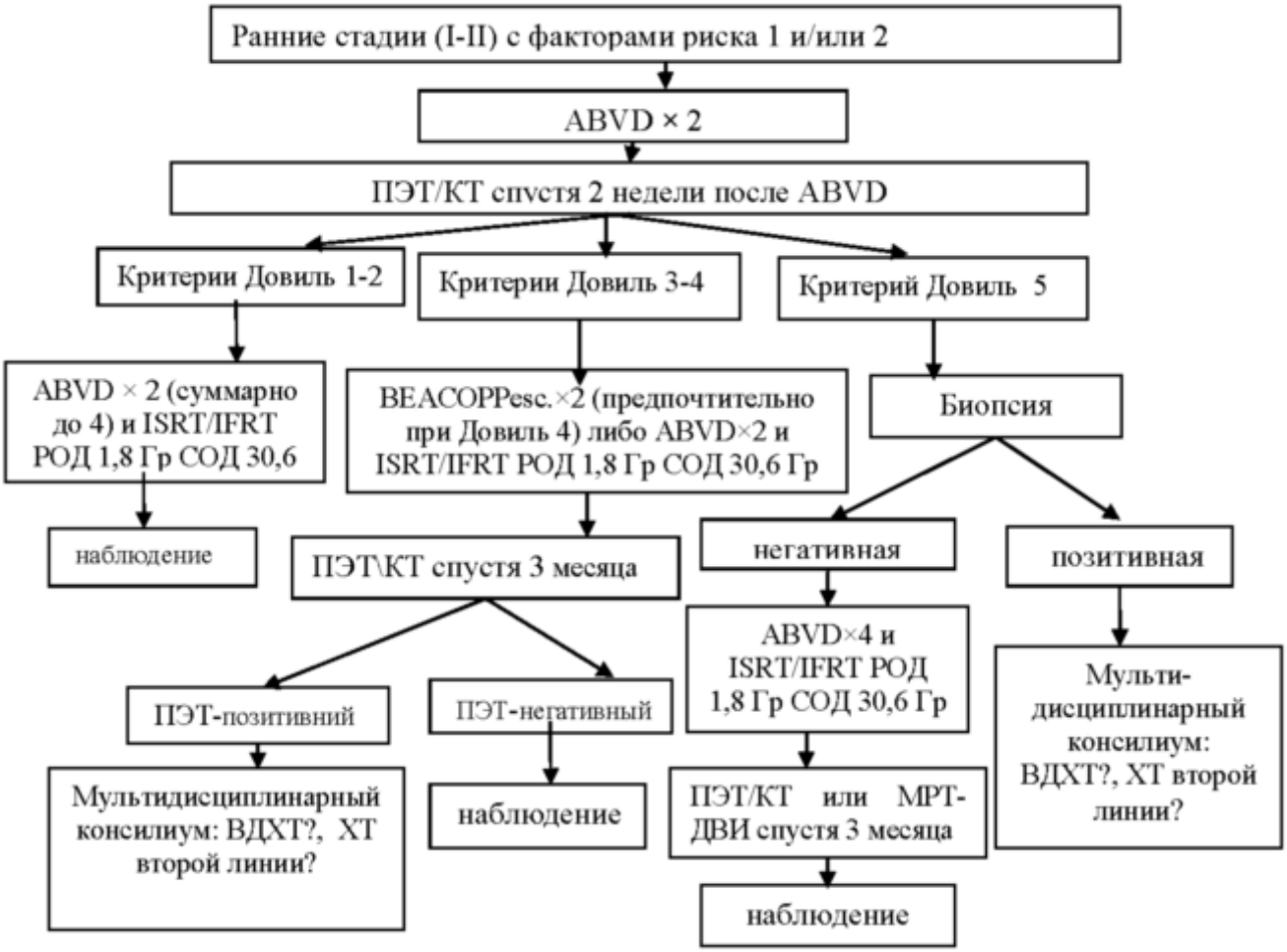


Рисунок 39.3 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 1 и/или 2

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 ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

при критерии Довиль 1–2 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

при критерии Довиль 3–4 пациентам проводится 2 курса BEACOPP esc,

или 2 курса ABVD (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).

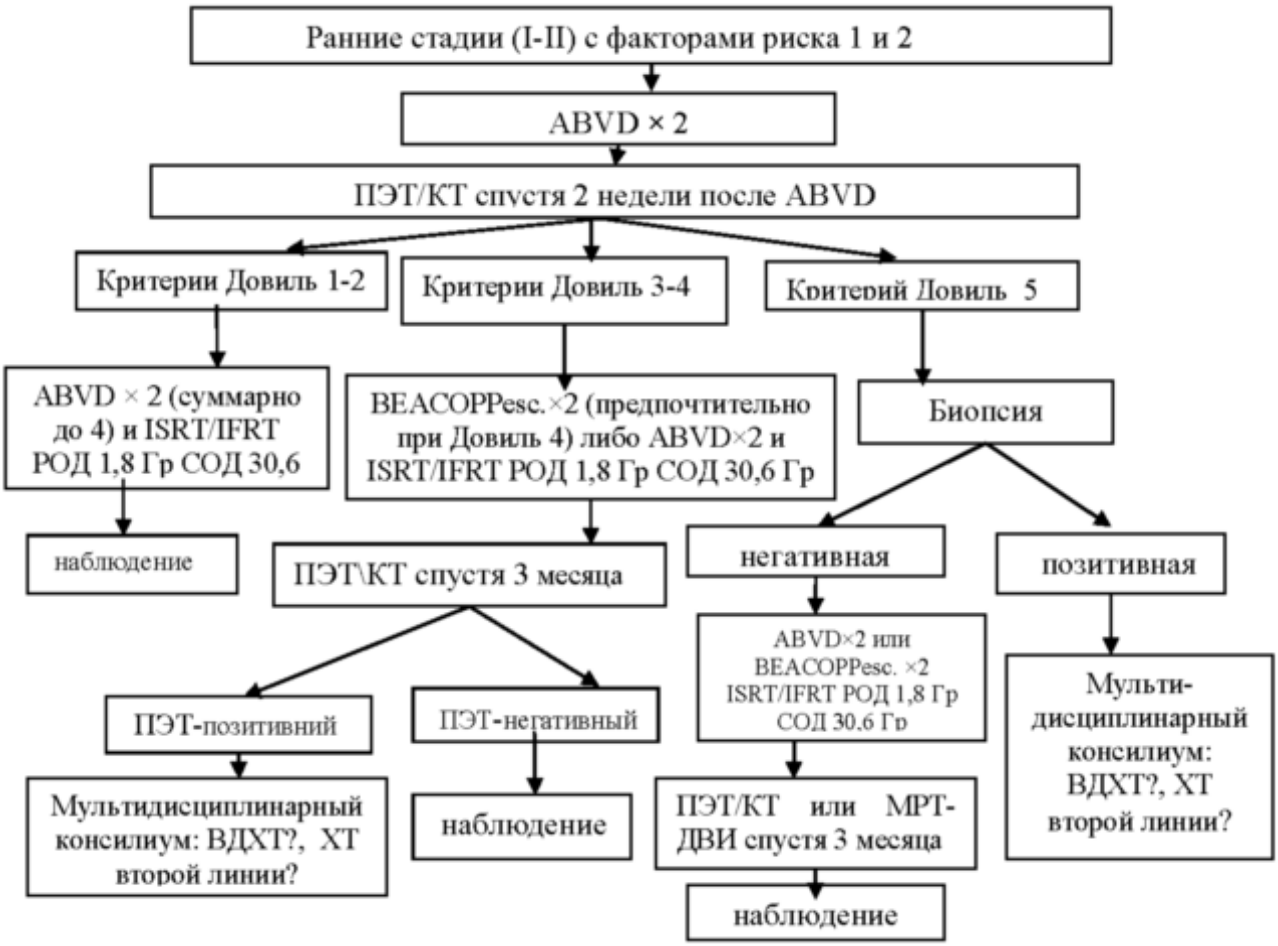


Рисунок 39.4 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I–II) и факторами риска 3 и 4

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-позитивные 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.

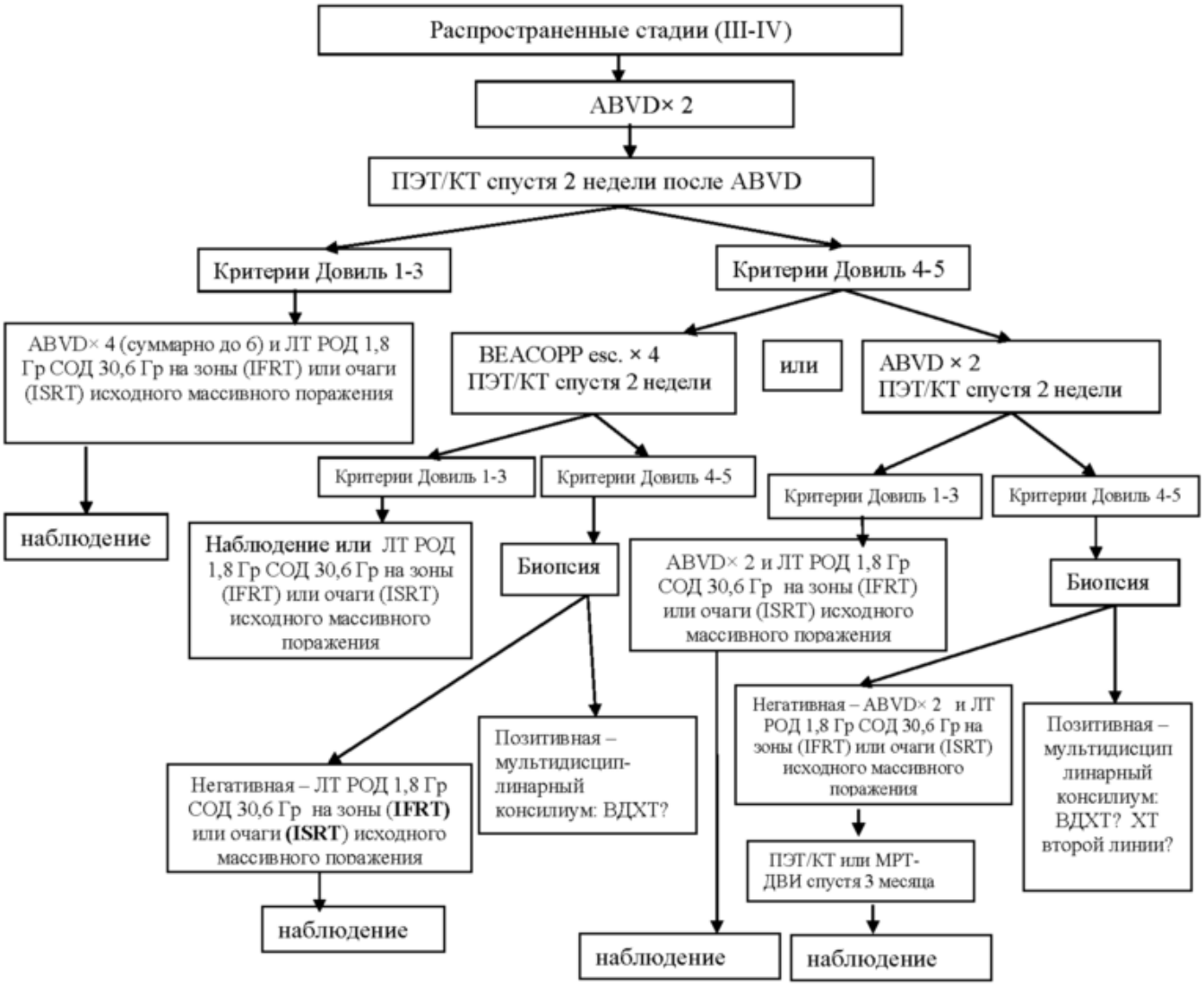


Рисунок 39.5 – Алгоритм лечения пациентов с распространенными стадиями (III–IV)

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 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 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 отягощенных 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 IБ – 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/м^2 внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м^2 внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м^2) с постгидратацией.

Интервал между курсами 3–4 недели.

39.9.2. Схема IGEV

Ифосфамид 2000 мг/м^2 внутривенная 2-х часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;

Винорельбин 20 мг/м^2 внутривенная 6–10 минутная инфузия в 1-й день;

Преднизолон 100 мг/м^2 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/м^2 внутривенная инфузия во 2-й день с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия во 2,3-й дни, 200 мг/м^2

вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Карбоплатин AUC 5 (но не более 800 мг) инфузия во 2-й день

Этопозид 100 мг/м^2 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 NK-клеточные лимфомы

Лимфомы из предшественников В-клеток: В-лимфобластная лимфома/лейкоз 9811/3	Лимфомы из предшественников Т-клеток: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз 9837/3

Лимфомы из зрелых В-клеток: Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов 9823/3 Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз 9823/1 В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз 9833/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки 9689/3 Волосатоклеточный лейкоз 9940/3 Лимфоплазмоцитарная лимфома 9671/3 Макроглобулинемия Вальденстрема 9761/3 Болезнь μ-тяжелых цепей 9762/3 Болезнь γ-тяжелых цепей 9762/3 Болезнь а-тяжелых цепей 9762/3 Плазмоклеточная миелома 9732/3 Солитарная плазмоцитома кости 9731/3 Внекостная плазмоцитома 9734/3 Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (MALT-лимфома) 9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла 9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста 9699/3 Фолликулярная лимфома 9690/3 Фолликулярное новообразование *in situ* 9695/1 Фолликулярная лимфома, grade 1 9695/3 Фолликулярная лимфома, grade 2 9691/3 Фолликулярная лимфома, grade 39698/3 Фолликулярная лимфома дуоденального типа 9690/3 Фолликулярная лимфома с транслокацией 1p 369690/3 В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена IRF 49698/3 Педиатрического типа фолликулярная лимфома (у взрослых) 9690/3 Первичная кожная центрофолликулярная лимфома 9597/3 Лимфома из клеток мантийной зоны 9673/3 Неоплазия из клеток мантийной зоны *in situ* 9673/1 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неуточненная 9680/3 Вариант из В-клеток зародышевого центра 9680/3 Вариант из активированных В-клеток 9680/3 В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами 9688/3 Первичная ДВККЛ центральной нервной системы 9680/3 Первичная ДВККЛ кожи нижних конечностей (legtype) 9680/3 EBV-позитивная ДВККЛ, неуточненная 9680/3 ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением 9680/3 Лимфоматоидный гранулематоз, grade 1-2 9766/1 Лимфоматоидный гранулематоз, grade 3 9766/3 Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (тимуса) 9679/3 Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома 9712/3 ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома 9737/3 Плазмобластная лимфома 9735/3 Первичная экссудативная лимфома 9678/3 *HHV8*-позитивная ДВККЛ, неуточненная 9738/3 Лимфома Беркитта 9687/3 В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6 (*double/triplehit*)* 9680/3 В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неуточненная 9680/3 В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина 9596/3	Лимфомы из зрелых Т и NK-клеток: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз 9834/3 Т-клеточный лейкоз из крупных зернистых лимфоцитов 9831/3 Хроническое лимфопролиферативное заболевание из NK-клеток 9831/3 Агрессивный лейкоз из NK-клеток 9948/3 Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома детства 9724/3 Оспоподобное лимфопролиферативное заболевание 9725/1 Т-клеточная лимфома взрослых 9827/3 Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип 9719/3 Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией 9717/3 Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома 9717/3 Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта 9702/1 Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома 9716/3 Подкожная панникулоподобная Т-клеточная лимфома 9708/3 Грибовидный микоз 9700/3 Синдром Сезари 9701/3 Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания 9718/3 Лимфоматоидный папулез 9718/3 Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома 9718/3 Первичная кожная gamma-deltaТ-клеточная лимфома 9726/3 Первичная кожная агрессивная эпидермотропическая CD8-позитивная цитотоксическая Т-клеточная лимфома 9709/3 Первичная кожная акральная CD8-позитиваная Т-клеточная лимфома 9709/3 Первичная кожная CD4-позитивная мелко/среднеклеточное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание 9709/1 Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая 9702/3 Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома 9705/3 Фолликулярная Т-клеточная лимфома 9702/3 Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома 9702/3 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная 9714/3 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная 9715/3 Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы 9715/3

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	делеция11q 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, плазмоцитоидность) клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	лимфома из клеток маргинальной зоны[6]	
			псевдофолликулярный тип строения клинические признаки (поражение костного мозга)	CD5 – хронический лимфоцитарный лейкоз	
		CD103– цитопл. Ig+	морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмоцитоидность) клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	лимфо-плазмоцитарная 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

<table>
<tr><td colspan="6">Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)</td></tr>
<tr><td colspan="6">Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL2, BCL6, cyclinD1, IRF4/MUM1, Ki67</td></tr>
<tr><td colspan="6">Экспрессия В-клеточных антигенов и определение клональности[1]</td></tr>
<tr><td colspan="6">Определение клональных перестроек генов клеточных рецепторов Т-лимфоцитов (TCRB/TCRG) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV)[2]</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CD5+</td><td colspan="2">cyclin D1+</td><td colspan="3">бластоидная лимфома из клеток мантийной зоны</td></tr>
<tr><td rowspan="3">cyclin D1–</td><td rowspan="2">BCL6+/–
IRF4/MUM1+/–</td><td colspan="3">CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная</td></tr>
<tr><td colspan="3">хронический лимфоцитарный лейкоз с увеличенным количеством пролимфоцитов</td></tr>
<tr><td>BCL6–
IRF4/MUM1–</td><td colspan="3">лимфома из клеток мантийной зоны</td></tr>
<tr><td rowspan="8">CD5–</td><td rowspan="4">CD10+</td><td rowspan="2">BCL6+
BCL2–
Ki67-95 %</td><td>реаранжировки
MYC+
BCL2–
BCL6–</td><td>лимфома Беркитта</td><td>мутации гена TCF3
мутации гена ID3
антитела к HBV</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BCL6+
BCL2+</td><td>реаранжировки
MYC+
BCL2+</td><td rowspan="2">В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками MYC и BCL2 и/или BCL6</td><td>double-hit</td></tr>
<tr><td>реаранжировки
MYC+
BCL2+
BCL6+</td><td>triple-hit</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CD10–</td><td rowspan="2">BCL6+
BCL2–
IRF4/MUM1–
Ki67>90 %</td><td>реаранжировки
MYC+
BCL2–
BCL6–</td><td>лимфома Беркитта?</td><td>мутации гена TCF3
мутации гена ID3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BCL6+/–
BCL2+
IRF4/MUM1+/–
Ki67 60–90 %</td><td>реаранжировки
MYC+
BCL2+</td><td rowspan="2">В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками MYC и BCL2 и/или BCL6</td><td>double-hit</td></tr>
<tr><td>реаранжировки
MYC+
BCL2+
BCL6+</td><td>triple-hit</td></tr>
</table>

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, неуточненная		
CD5–	CD10+	IRF4/MUM1+	В-крупноклеточная лимфома с перестройкой IRF4	реаранжировка IRF4
		BCL6+ IRF4/MUM1–		диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная, из В-клеток зародышевого центра
	CD10–	BCL6+ IRF4/MUM1–		диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная, из В-клеток зародышевого центра
		BCL6+/– IRF4/MUM1+		диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная, 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]

<table>
<tr><td rowspan="8">CD20+ (PAX5+)</td><td rowspan="5">EBER–</td><td rowspan="2">CD30–</td><td colspan="3">B-крупноклеточная лимфома, богатая Т-лимфоцитами/ гистиоцитами (может быть BCL6+, IRF4/MUM1–)</td></tr>
<tr><td colspan="3">диффузная В-крупноклеточная не из В-клеток зародышевого центра</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CD30+</td><td colspan="3">первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (может быть BCL6+, IRF4/MUM1–)</td></tr>
<tr><td>морфология, промежуточная с лимфомой Ходжкина</td><td>CD15–</td><td>первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома</td></tr>
<tr><td>CD15+</td><td>В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">EBER+</td><td colspan="2">пожилой возраст или иммунодефицитное состояние</td><td>EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома</td></tr>
<tr><td colspan="2">экстранодальная локализация, ангиоцентрическое строение, обилие Т-лимфоцитов</td><td>лимфоматоидный гранулематоз</td></tr>
<tr><td colspan="2">хроническое воспаление</td><td>диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением</td></tr>
<tr><td colspan="2">EBER– HHV8+</td><td colspan="3">HHV8-позитивная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная[3](IgM lambda+)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CD20– (PAX5–) IRF4/ MUM1+</td><td rowspan="4">CD138+/–</td><td>EBV+/– HHV8–</td><td>плазмобластная лимфома</td><td>реаранжировки MYC</td></tr>
<tr><td>EBV+/– HHV8+</td><td colspan="2">первичная экссудативная лимфома (CD30+)</td></tr>
<tr><td>EBV– ALK+</td><td colspan="2">ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома (EMA+; IgA lambda+)</td></tr>
<tr><td>ALK– EBV– HHV8–</td><td colspan="2">анапластическая/плазмобластная миелома/плазмоцитома (IgG/Akappa+/lambda+)</td></tr>
<tr><td colspan="5">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</td></tr>
</table>

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	

Таблица 40.8

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–протеиныцитотоксическихгранул (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/d 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 плазмоцитоидная 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/d Т-клеточная лимфома	
			CD8–	периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая	
				EBV+	(CD2+, CD7–, CD56+, ПЦГ+) экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома, назальный тип
				EBV–	(CD2+, CD5–CD7+/–, CD56+/–, ПЦГ+) кожная γ/d Т-клеточная лимфома
Примечания[1]: – ПЦГ–протеины цитотоксических гранул (perforin, granzymeB, TIA1), коммерчески доступные – granzymeB (DAKO); [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 некожных лимфом с неанапластической 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/NK-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 (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 40.11

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом нодальной (узловой) локализации с неанапластической 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+ CD4+/-	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – пролиферация посткапиллярных венул и ФДК+ 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 (IIE)
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 (IIIS)
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением (нерегионарных) 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 Б 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):

Таблица 40.13

Международный прогностический индекс (IPI) для всех пациентов

Показатель		Оценка IPI
Возраст – 60 лет и старше Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы Статус ECOG – 2–4 балла Стадия – III–IV Экстранодальное поражение – более одного		Низкий – 0 или 1 Низкий промежуточный – 2 Высокий промежуточный – 3 Высокий – 4 или 5

Таблица 40.14

Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс (aaIPI) для пациентов моложе 60 лет

Показатель		Оценка aaIPI
Стадия – III–IV Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы Статус ECOG – 2–4 балла		Низкий – 0 Низкий промежуточный – 1 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: Т1 – взвешенных изображений и STIR (ShortInversionTimeInversionRecovery) в коронарной плоскости, ДВИ и быстрые Т2-ВИ (или Т1-ВИ) в трансверсальной плоскости.

Группа крови и резус-фактор.

Общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

Биохимическое исследование крови: креатинин, мочевина, билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, K, Na, Ca, мочевая 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, лейкемической 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 лизис 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 циклофосфамида,

высоких дох 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 £ чем накопление в просвете дуги аорты, 3 – накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в просвете дуги аорты, но £ 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 цитологическй 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 состояние 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.

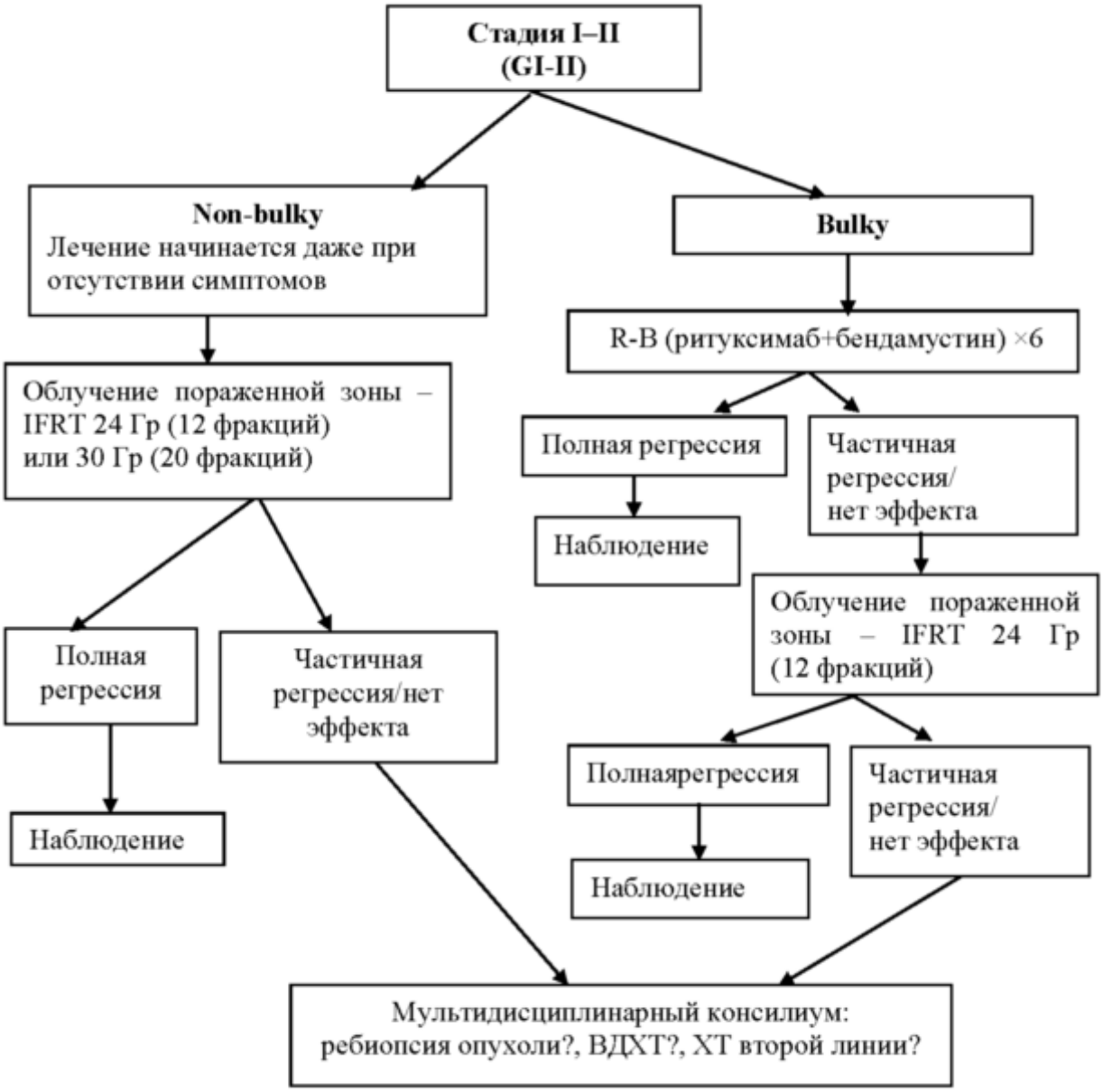


Рисунок 40.1 – Алгоритм лечения типичной фолликулярной лимфомы I–II ст.

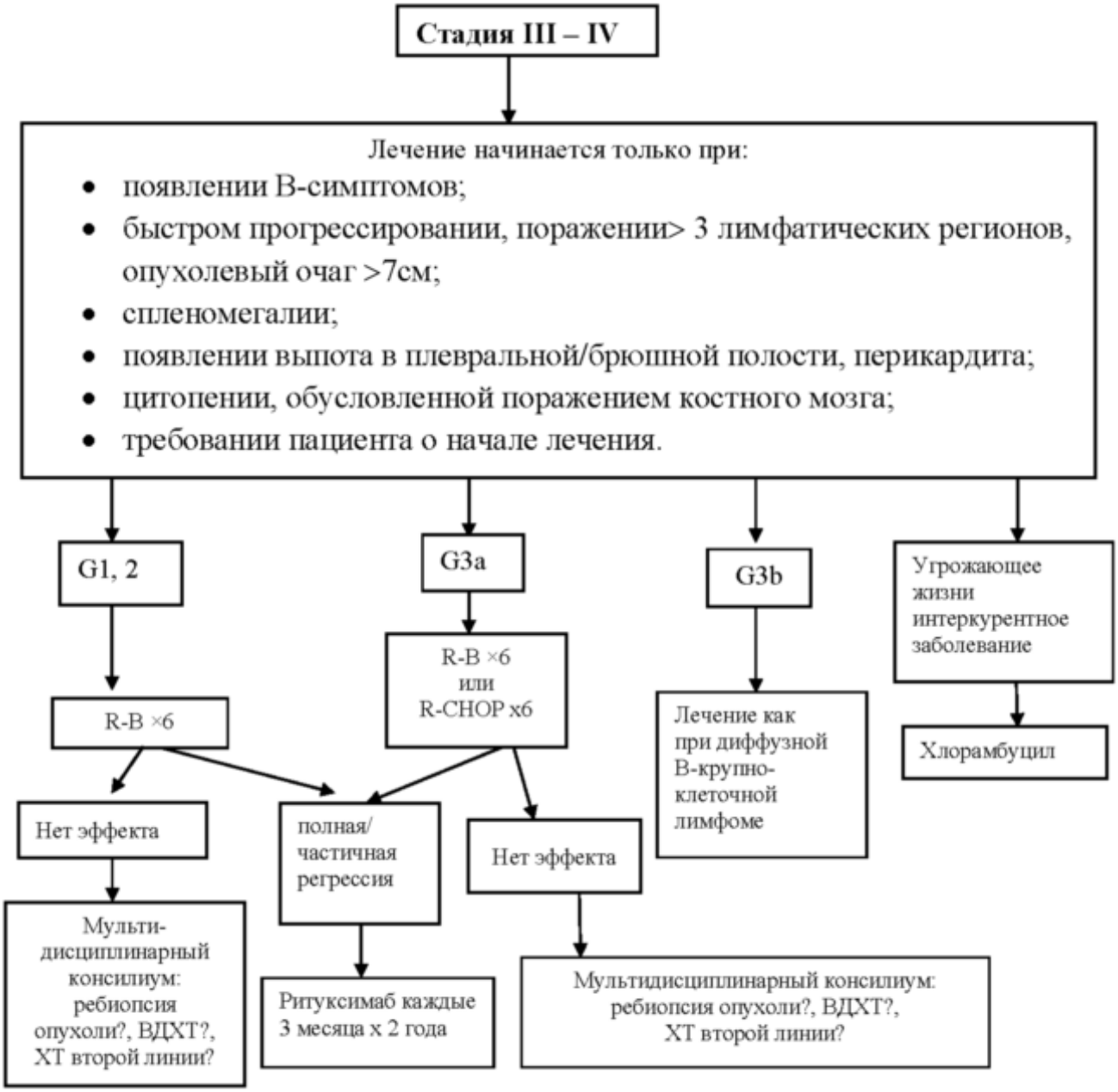


Рисунок 40.2–Алгоритм лечения типичной фолликулярной лимфомы III–IV ст.

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 появлении 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 удается 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, CHOP после бендамустина), могут использоваться также режимы, содержащие флударабин или алкилирующие лекарственные средства (CVP, CEPP, DHAP, DAEPOCH, 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/м^2 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 лизис 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
ECOG>1
III–IV стадия
>1 экстранодального очага поражения
Поражение почек или надпочечников

Профилактика поражения ЦНС осуществляется внутривенным введением метотрексата в дозе 3,5 г/м^2. 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-CHOP, 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.

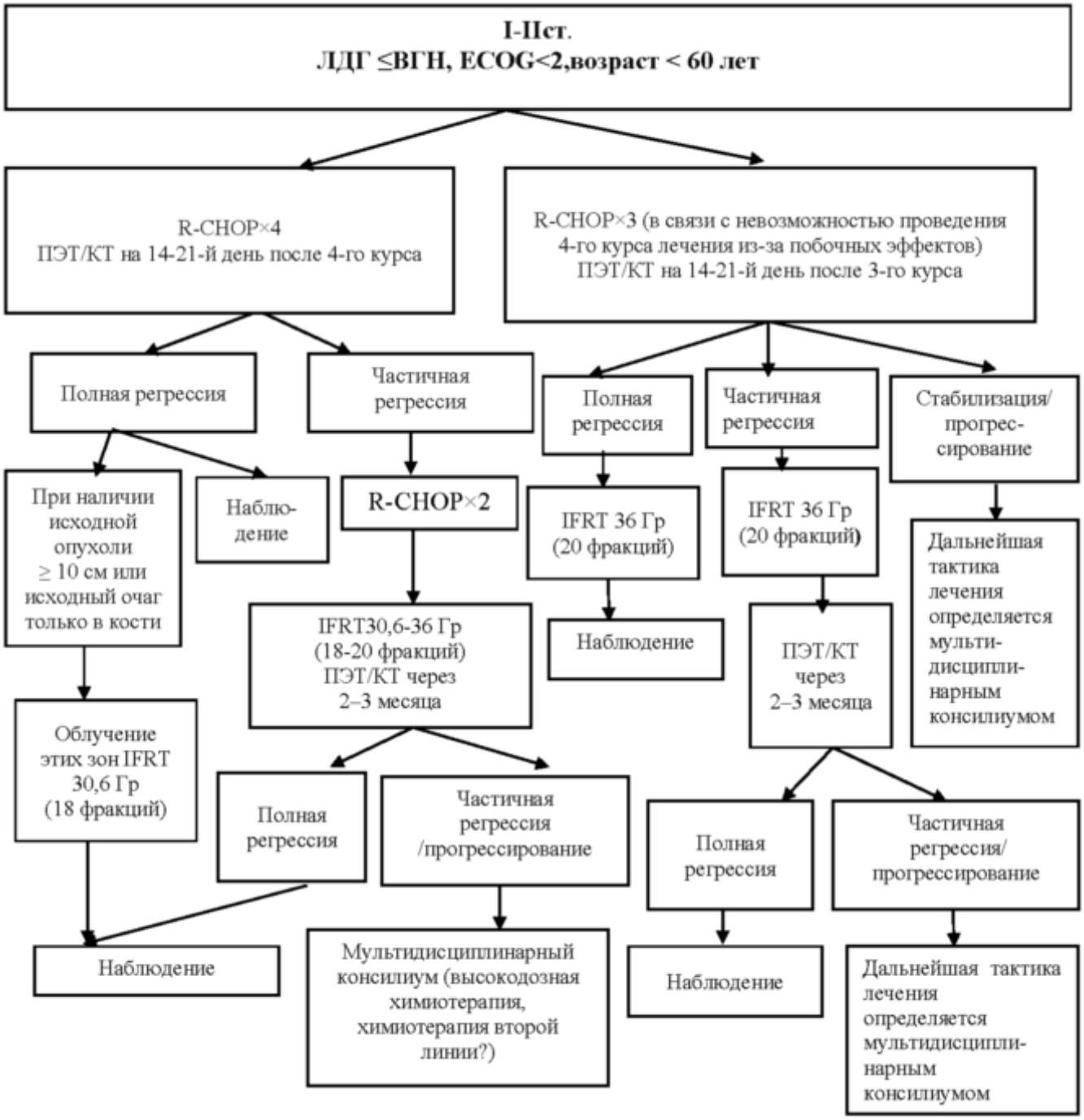


Рисунок 40.3 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ I-II ст. группы низкого риска

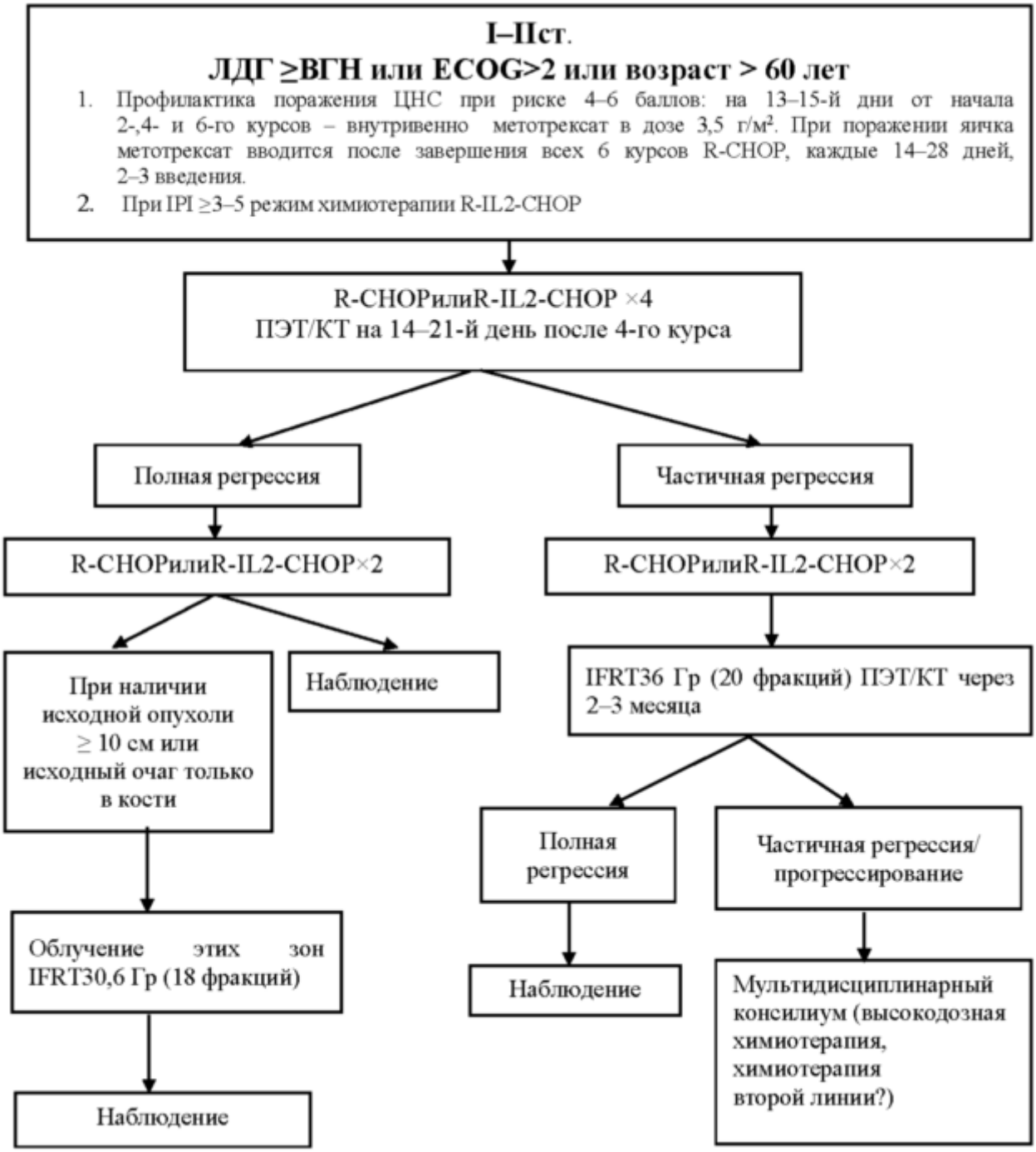


Рисунок 40.4 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ I-II ст. группы высокого риска

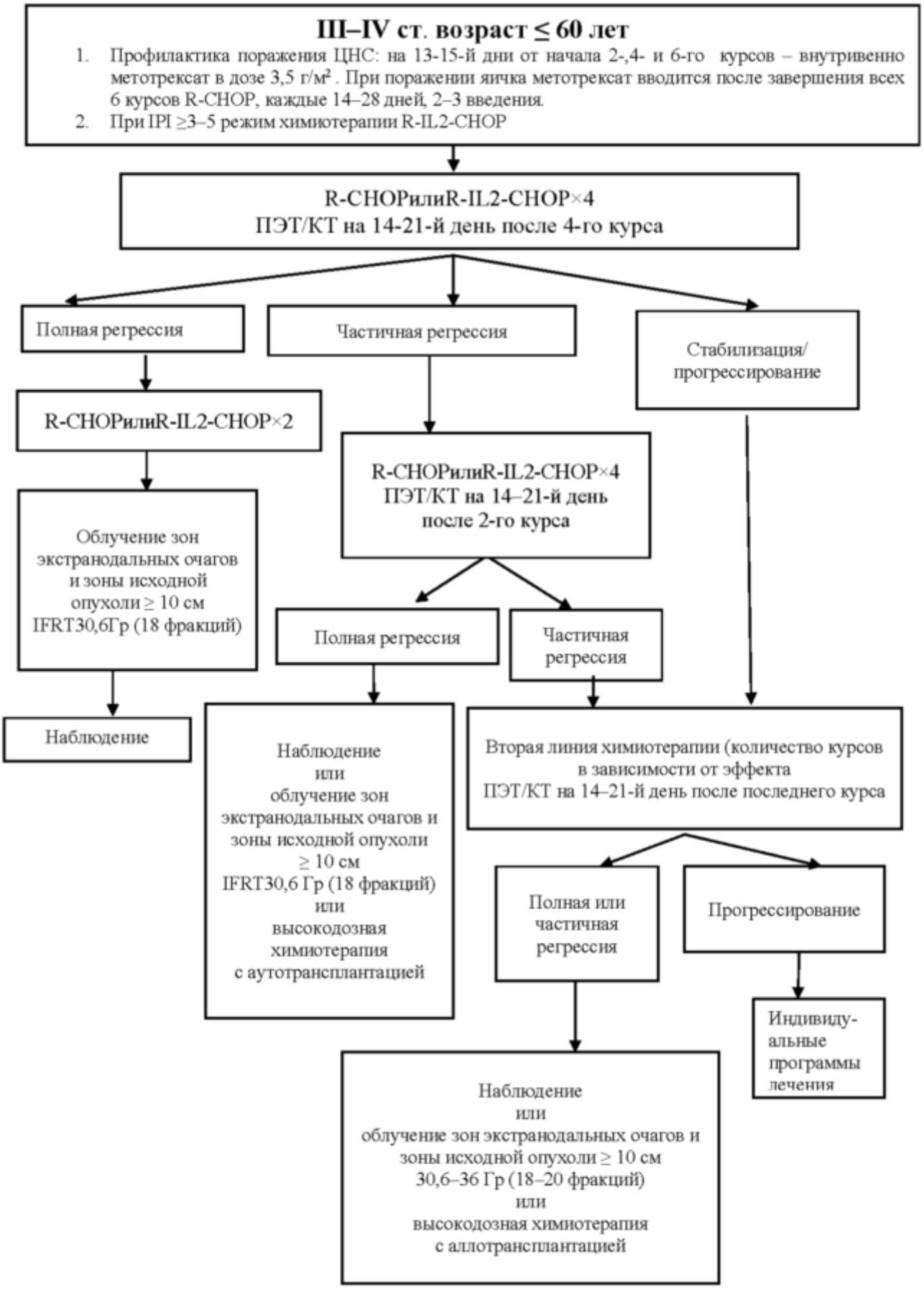


Рисунок 40.5 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ III–IV ст. в возрасте ≤60 лет

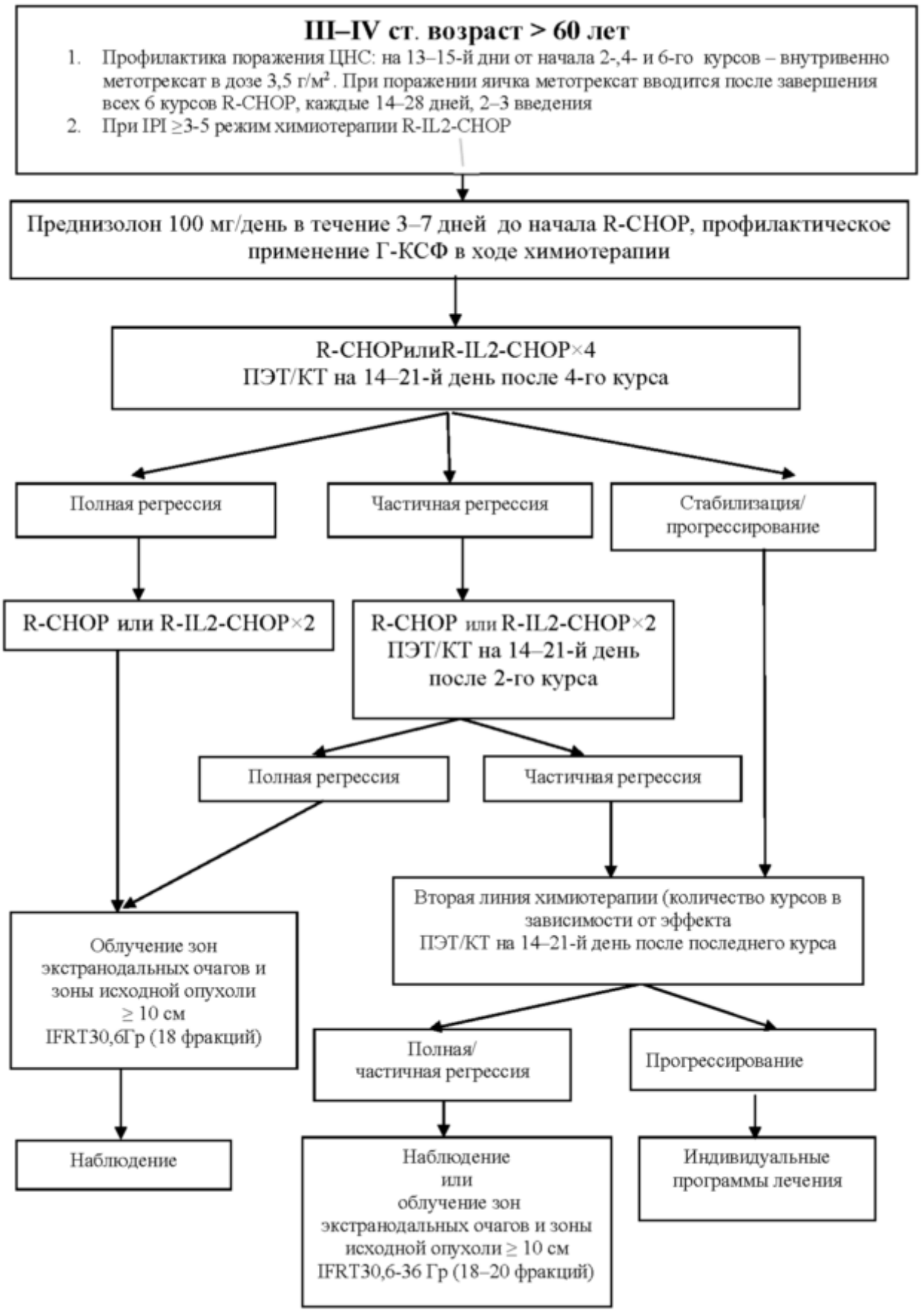


Рисунок 40.6 – Алгоритм лечения первичных пациентов с ДВКЛ III–IV ст. в возрасте >60 лет

Пациентам в возрасте до 60 лет проводится 6–8 курсов химиотерапии R-CHOP. Пациентам старше 60 лет проводится не более 6 курсов R-CHOP, при распространенности процесса в пределах III–IV ст. лечение начинается с гормонотерапии – преднизолон 100 мг/день в течение 3–7 дней до начала R-CHOP. 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-CHOP 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 удается 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, доксорубицин, 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, доксорубицин, преднизолон) с последующей лучевой терапией в СОД 30–36 Гр.

4 курса R-CHOP (ритуксимаб+винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, 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 случае 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 обусловливает 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* £ 5×10^9 */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 1,8–2 Гр 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, циклофосфамида 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 развиться 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 Helicobacterpylori инфекции, наличие которой подтверждается в 90 % случаев. Наличие активной Helicobacterpylori 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	IIE1 – поражение регионарных лимфатических узлов	T1-3N1M0	поражение регионарных лимфатических узлов
	IIE2 – 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).

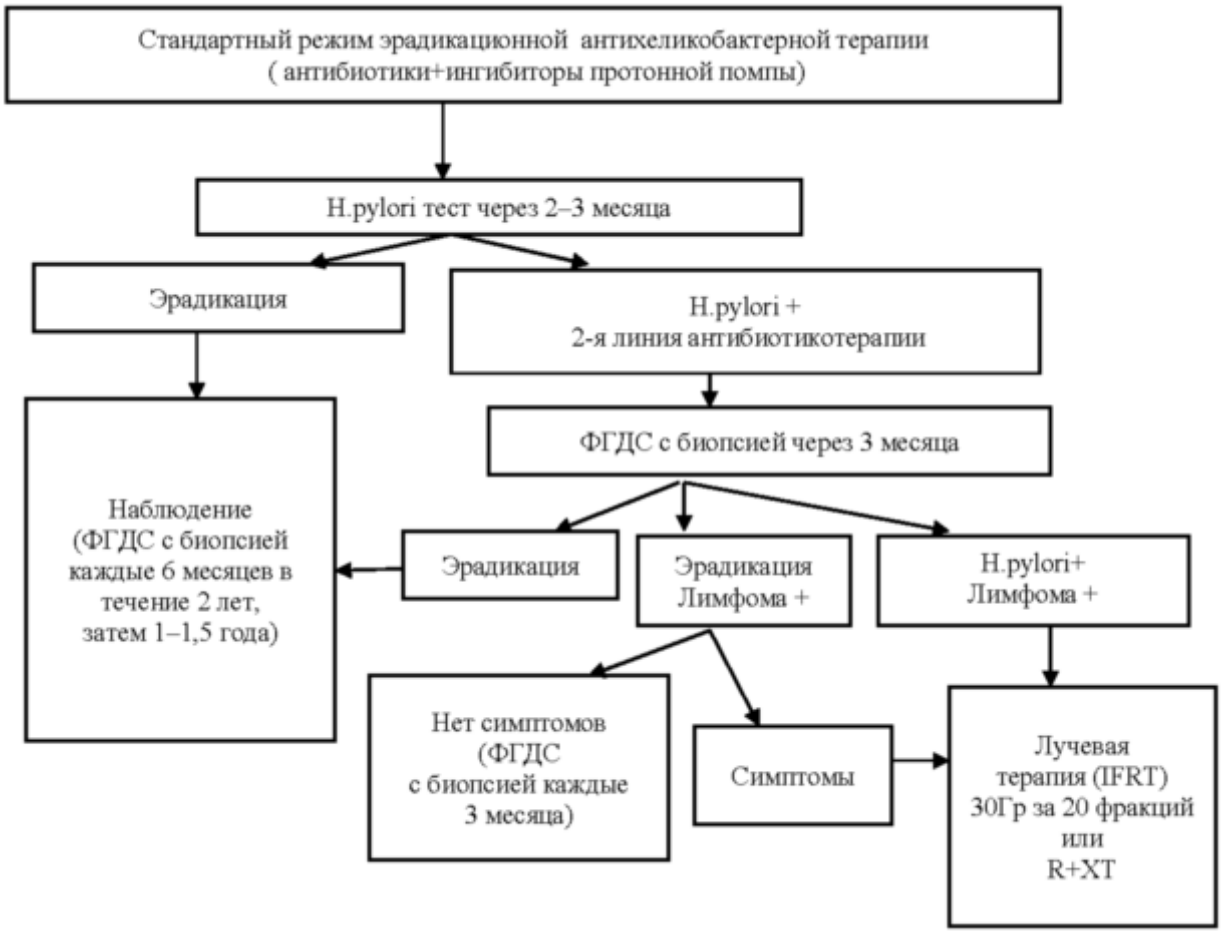


Рисунок 40.8 – Лечебный алгоритм H.pylori позитивной MALT-лимфомы желудка I-IIE1 ст

Наиболее часто используется следующий режим:

Ингибиторы протонной помпы (Омепразол 20 мг или Пантопразол 40 мг или Лансопразол 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. ВН. Pylori-негативных ситуациях и при персистировании 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 (CTV) 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 CTV 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. Мантийно-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

· отсутствие симптомов · ECOG 0-1 · ЛДГ £ ВГН · Ki-67<30 % · опухолевые клетки в периферической крови · лимфатические узлы, как правило, интактны	· В-симптомы · МПИ ≥4 · ЛДГ>ВГН · Ki-67>30 % · бластоидный вариант опухоли · хромосомные аномалии ≥3 · делеция 17p/мутация TP 53

Оптимальные режимы лечения мантийно-клеточной лимфомы пока не определены.

При I–II ст. (диагностируется редко) проводится химиолучевое лечение: R-CHOP × 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-CHOP 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 монохимиотерапия.

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.

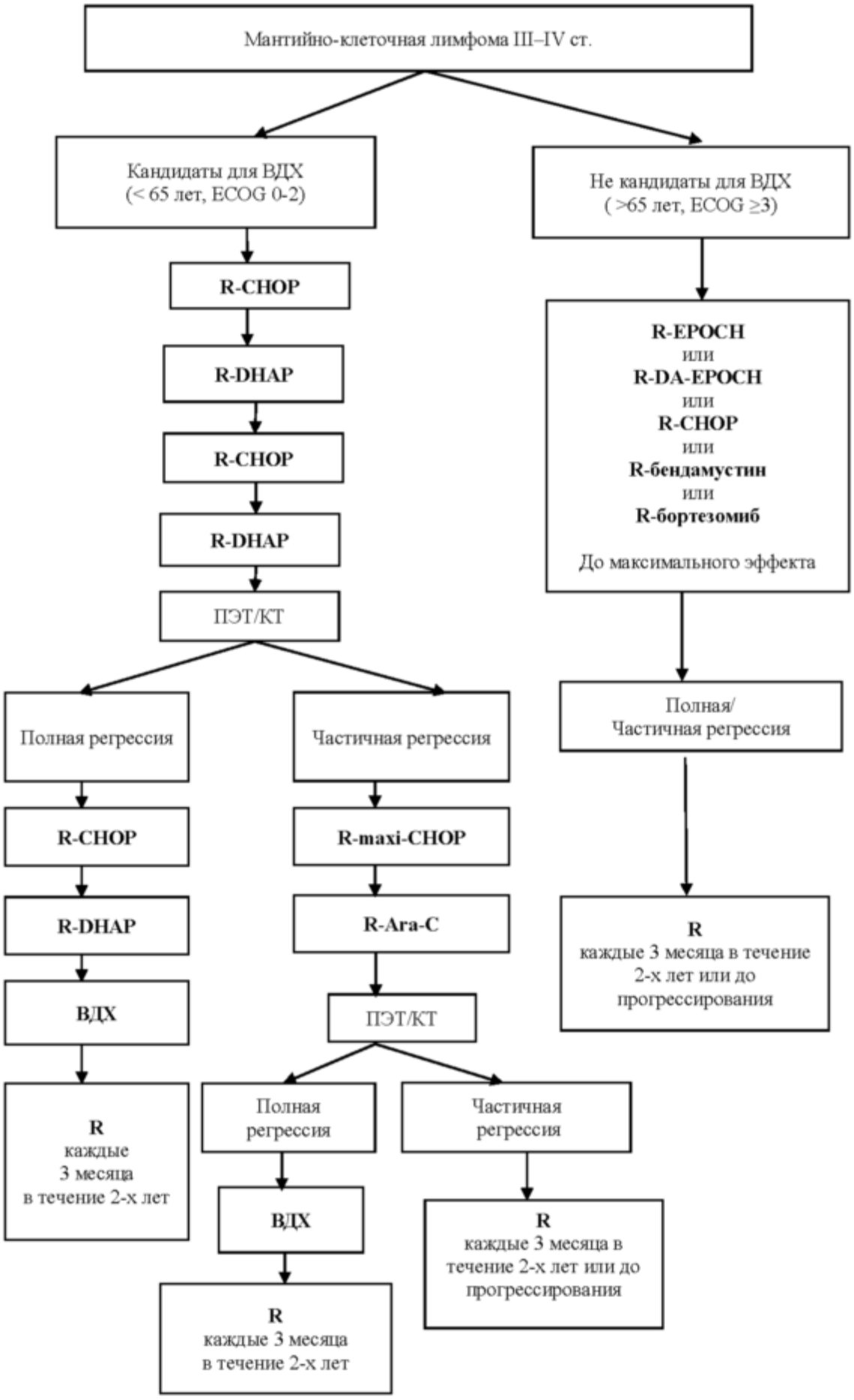


Рисунок 40.9 – Общий план лечения пациентов с мантийно-клеточной лимфомой

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.
IIR	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 эктраабдоминальное 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 A-B. У пациентов группы риска 2 химиотерапия состоит из 4-х блоков: AA-BB-AA-BB. Пациенты группы риска 3 получают шесть блоков: AA-BB-AA-BB-AA-BB (рисунок 40.10).

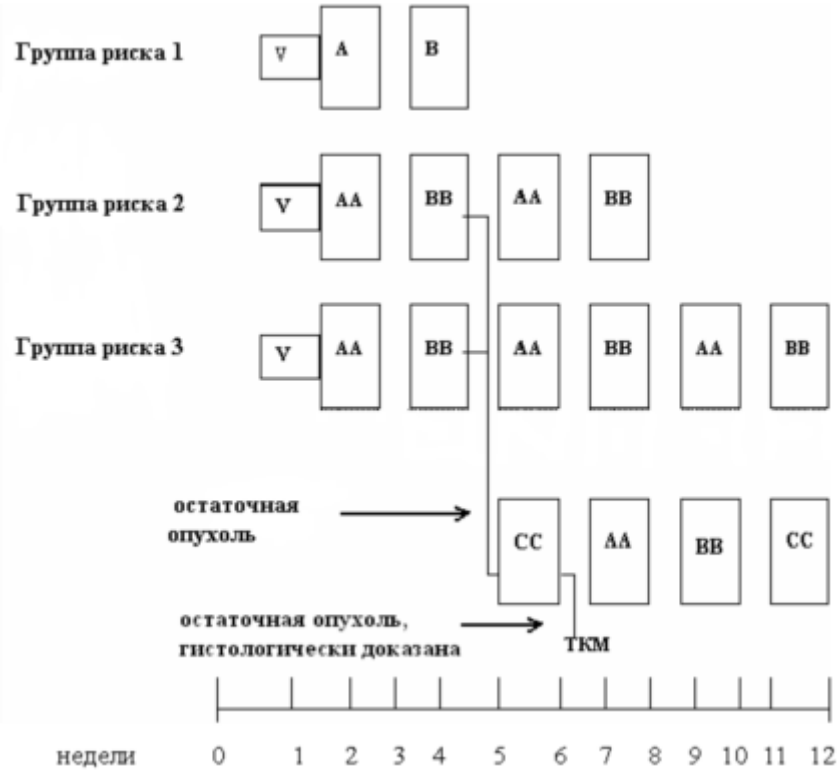


Рисунок 40.10 – Общий план лечения пациентов лимфомой Беркитта в зависимости от группы риска

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: CC-AA-BB-CC. При отсутствии эффекта на блок CC 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/м^2), одновременно пациенты получают аллопуринол в дозе 560 мг в первые два дня и затем по 300 мг ежедневно.

Предфаза (V):

Циклофосфамид 200 мг/м^2 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/м^2). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 3 л/м^2 в/в,

прегидратация осуществляется не менее 6 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне ≥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/м^2 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 корригируется 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/м^2 (блок СС) показано внутривенное введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 150 мг/м^2, 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.

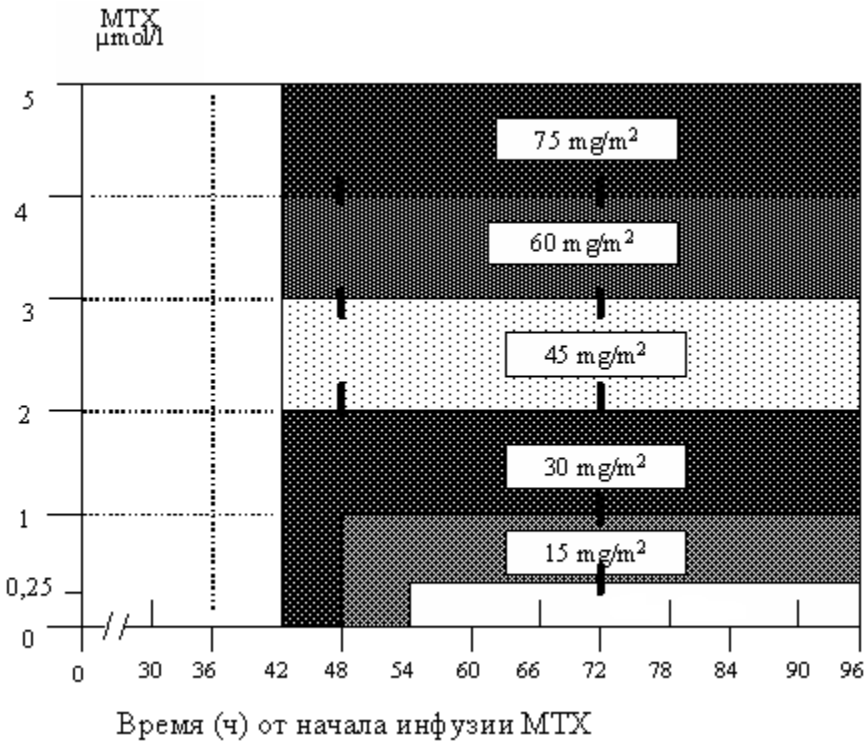


Рисунок 40.11 – Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

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 HerpesSimplex 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.

Блок А:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м^2/день внутрь (внутривенно) 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 500 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м^2 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/м^2 внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубицин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 4,5 дни.

Метотрексат 500 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м^2 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/м^2 внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 3000 мг/м^2 внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м^2 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/м^2 внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь (внуривенно) 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубицин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин. 4, 5 дни.

Метотрексат 3000 мг/м^2 внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м^2 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/м^2 внутривенно 0 день (за день до начала химиотерапии).

Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь (внутривенно) 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Цитарабин 2 г/м^2 внутривенно в течение 3-х часов каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4,5 дни.

Этопозид 150 мг/м^2 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 ≥1,0×10^9 /л и тромбоциты ≥75,0×10^9/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.

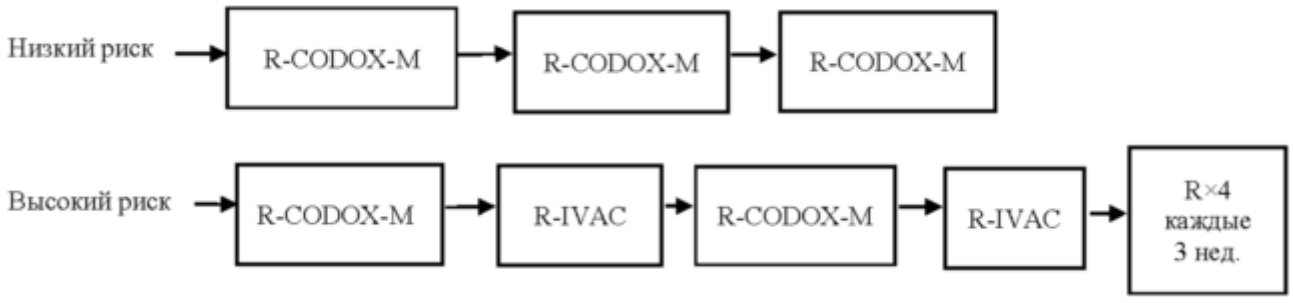


Рисунок 40.12 – Общий план лечения пациентов лимфомой Беркитта по протоколу R-CODOX-M/R-IVAC в зависимости от группы риска

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$^{\times}$ 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																
$^{\times}$ 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).

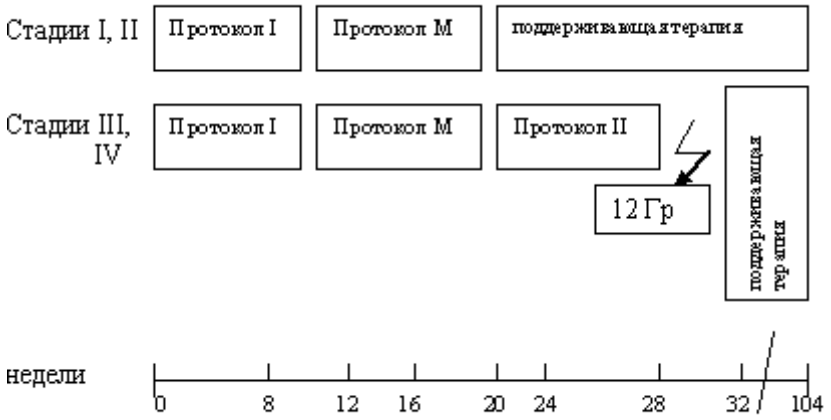


Рисунок 40.13 – Схема лечения лимфобластной из В-клеток предшественников лимфомы, лимфобластной из Т-клеток предшественников лимфомы

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/м^2. 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/мм^3, гранулоциты $\geq$1500/мм^3, тромбоциты $\geq$100 000/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 HerpesSimplex 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/м^2 3 раза в день внутрь 1–28 дни (редукция дозы с 29 дня на 50 % каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22, 29 дни.

Даунорубицин 30 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 36, 64 дни.

Месна 200 мг/м^2 внутривенно струйно перед введением циклофосфамида на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м^2 внутрь 36–63 дни (всего 28 дней).

Цитарабин 75 мг/м^2 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/м^2 внутрь 1–57 дни.

Метотрексат 3000 мг/м^2 внутривенно 24-часовая инфузия 8,22,36,50 дни.

Кальция фолинат 30 мг/м^2 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/м^2 внутрь за 3 приема 1–21 дни (редукция дозы с 22 дня на 50 % каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м^2(max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22,29 дни.

Доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 8, 11, 15, 18 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 36-й день.

Месна 200 мг/м^2 внутривенно струйно перед введением циклофосфамида, на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м^2 внутрь 36–49 дни (всего 14 дней).

Цитарабин 75 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 38–41дни (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/м^2 ежедневно внутрь за один прием вечером; метотрексат – еженедельно 20 мг/м^2 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.

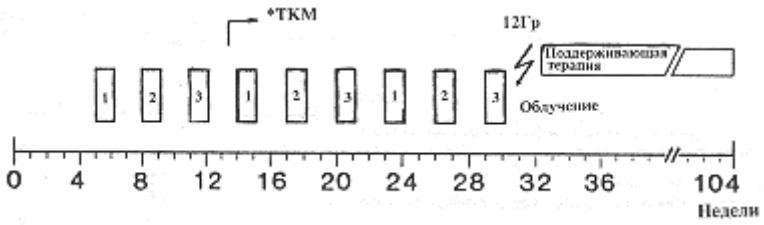


Рисунок 40.14 – Схема терапии группы высокого риска

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 HerpesSimplex 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.

Блок 1:

Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м^2 внутрь 1, 2,3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1,6 дни.

Цитарабин 2 г/м^2 внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (2 дозы) 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (рисунок 16).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м^2 внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

Блок 2:

Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м^2 внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Даунорубицин 50 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 400 мгм^2 внутривенно 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 100 мг/м^2 внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м^2 внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

Блок 3:

Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Цитарабин 2 г/м^2 внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (4 введения) 1, 2 дни.

Этопозид 150 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия 3, 4, 5 дни.

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м^2 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/м^2, 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 CHOP или DHAP.

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 CHOP или DA-EPOCH 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 CHOP, CHOEP, DA-EPOCH. Если опухоль экспрессирует CD20 антиген к лечению должен быть добавлен ритуксимаб.

При I и II стадиях у пациентов группы низкого и промежуточного низкого риска (aaIPI <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 (aaIPI ≥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 CVP± 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 CHOP. 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 CHOP.

40.26. Экстранодальная NK/T-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 NK/T-клеточной лимфомы:

Возраст >60 лет
В-симптомы
ECOG> 2
Уровень ЛДГ >N
Поражение регионарных лимфоузлов
Инвазия опухоли в кости или кожу
Высокий Ki-67 (>30 %)
Концентрация вируса Эпштейна-Барр> $6,1x10^7$ копий/мл

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/$м^2$ 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 $6,1x10^7$ 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 панникулоподобная 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+/-; TCRab+/-; TCRgd-/+.

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. CHOP:

Винкристин 1,4 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 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 – CHOP:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 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/м^2(максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м^2 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/м^2 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 введение ритуксимаба 375 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 (суточная доза 10 мг) ежедневно внутрь или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400–500 мг.

или

Хлорамбуцил 16 мг/м^2 (25–30 мг в сутки) 5 дней ежедневно внутрь с повторением таких 5-дневных курсов ежемесячно в течение 1–2 лет.

40.28.14. DHAP:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м^2 внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м^2 внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м^2) с постгидратацией.

Интервал между курсами 21–28 дней.

40.28.15. ESHAP:

Этопозид 40 мг/м^2 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/м^2/день, 1, 2, 3, 4-й дни, 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин 2000 мг/м^2 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/м^2/день внутривенно струйно часы 0, 4, 8, день 1, 2, 3-й.

Ифосфамид 1330 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1, 2, 3-й дни с пред- и постгидратацией.

Митоксантрон 8 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, день 1-й.

Этопозид 65 мг/м^2 внутривенно 60-минутная инфузия 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 21–28 дней.

40.28.17. ICE:

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенно 60-минутная инфузия, 1, 2, 3-й дни.

Ифосфамид 5 г/м^2 и Месна 5 г/м^2 смесь в одном флаконе, внутривенная 24-часовая инфузия 2-й день с пред- и постгидратацией.

Карбоплатин AUC 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/м^2 внутривенная 30-минутная инфузия 1-й день

Оксалиплатин 100 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия, 1-й день

Интервал между курсами 14–21день.

40.28.19. GDP:

Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенная 30-минутная инфузия, 1-й и 8-й дни

Цисплатин 75 мг/м^2 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. CEPP:

Циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин, 1-й и 8-й дни.

Этопозид 70 мг/м^2 внутривенно в течение 30–60 мин, 1, 2, 3-й дни.

Прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь, дни 1–10-й.

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1–10-й.

Интервал между курсами 28 дней.

40.28.21. DA-EPOCH (Dose-adjustedEPOCH):

Этопозид 50 мг/м^2/сутки в/в 96 часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м^2/сутки внутривенная 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубицин 10 мг/м^2/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 6 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов боле 5х10^9/л.

Интервал между курсами 21 день.

40.28.22. Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно, 30-минутная инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между курсами 28 дней.

40.28.23. R-F:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 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/м^2 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/м^2/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м^2/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубицин 10 мг/м^2/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 минут, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, 1, 2, 3, 4-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 5 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов боле 10 х10^9/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 котримоксазол 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) по 480 мг 2 раза в день.

40.28.26. CNOP:

Винкристин 1,4 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Митоксантрон 20 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 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/м^2, 90-минутная внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-й дни;

ифосфамид 1200 мг/м^2 1-часовая внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-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, 2, 3-й дни.

Цисплатин 30 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю.

Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии.

40.28.30. Метотрексат 50 мг/м^2 внутримышечно, внутривенно, 1 раз в неделю. *Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии.*

40.28.31. R-B:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 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/м^2, внутривенно 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами 3–4 недели.

40.28.32. Гемцитабин+ винорельбин:

Гемцитабин 1000 мг/м^2, внутривенно, 1-й и 8-й дни.

Винорельбин 25–30 мг/м^2, 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/м^2, внутривенно, 1-й и 8-й дни.

Карбоплатин AUC 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/м^2 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/м^2, 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-maxi-CHOP:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день;

Циклофосфамид 1200 мг/м^2 внутривенно в 1-й день;

Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в 1-й день;

Винкристин 1.4 мг/м^2 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/м^2 внутривенно в 1-ый день;

Цитарабин 3000 мг/м^2 внутривенно в течение 3-х часов в 1-ый день каждые 12 часов (2 введения);

Цитарабин 3000 мг/м^2 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/ м^2 внутривенно в течение 2-х часов 1 раз в день в 1–3-й дни;

Ифосфамид 1000 мг/ м^2 в течение 3-х часов 1 раз в день в 1–3-й дни

Карбоплатин 200 мг/ м^2 внутривенно в течение 30 минут в 1-й день

Поддерживающая терапия: Филграстим начинается при уровне лейкоцитов $<2\times10^9$ /л или АЧН $<1\times10^9$ /л и прекращается при уровне лейкоцитов $>5\times10^9$ /л

Повторные курсы – на 21-й день от начала предыдущего.

40.28.38. SMILE:

За 12 часов до метотрексата начинается гидратация

Метотрексат 2 г/м^2 внутривенно в течение 6 часов в 1-й день

Кальция фолинат 15 мг/ м^2 внутривенно каждые 6 часов, начиная через 12часов после окончания введения метотрексата, пока концентрация метотрексата не будет <0,1 мкмоль/л;

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 1 часа во 2–4-й дни;

Дексаметазон 40 мг внутривенно во 2–4-й дни;

Ифосфамид 1500 мг/ м^2 внутривенно во 2–4-й дни (+Месна);

Аспарагиназа 6000 Е/ м^2 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 $>5\times10^9$/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 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-pu	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 поражения 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 – M-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 Т2-Т4)

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 органные уникальные клинические и морфологические, так и сходные для всех нейроэндокринных опухолей признаки. Все НЭО по течению заболевания локализации подразделяются на медленнорастущие (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
феохромоцитома (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 5-гидроксииндолуксусной 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, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза);

определение альбумина и электролитов – K, Na, Ca, 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 торакосокопия 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)
гастринома, 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 гормона роста (GHRH-РГГР)
нейротензинома, повышенная секреция нейротензина
АКТГома, повышенная секреция адренокортикотропного 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.

Таблица 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	повышенный метаболизм триптоана
ЖКТ	диарея и спазматические боли	75–85	серотонин
сердце	поражение клапанов:		не известно
	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) М 8240/3
2	Нейроэндокринные опухоли G2 М8249/3
3	Нейроэндокринные / карциномы (мелко и или крупноклеточный типы, М 8041/3, М 8013/3, соответственно)
4	Смешанные аденонейроэндокринные карциномы М 8244/3
5	Гиперпластические и предопухолевые поражения

Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей ЖКТ (ВОЗ 2010)

Опухоли пищевода:

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 желудка:

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 (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Гастрин-продуцирующая НЭО М 8153/3

Опухоли ампуллярного региона:

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 (энтерохромафинных 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) 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

EC клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО M8241/3

Ганглиоцитарная параганглиома M 8683/0

Гастринома M8153/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-продуцирующие НЭО M 8152/1

Соматостатин-продуцирующая НЭО M 8156/3

Опухоли аппендикса:

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

EC клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО M8241/3

«goblet»-клеточный карциноид M 8243/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-продуцирующие НЭО M 8152/1

Тубулярный карциноид M 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 (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-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) 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

«goblet»-клеточный карциноид М 8243/3

Тубулярный карциноид М 8245/1

Опухоли поджелудочной железы:

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома М8150/0

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

Нефункциональная панкреатическая НЭО, G1, G2 М 8150/3

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

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Гастринома М 8153/3

Глюкагонома М 8152/3

Инсулинома М 8151/3

Соматостатинома М 8156/3

VIP-ома М 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, T любая N1M0
стадия 4	T любая 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 £ 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 £
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 (≥ 2,0 см) или поражение ≥ 12 мезентериальных лимфоузлов,
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Метастазы ограничены печенью
M1в	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 случаем 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
M1в	Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные
M1c	лимфоузлы, брюшина, кости и др.)
	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 £ 2,0 см
T1a	< 1 см
T1б	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
M1в	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 3а	T4N0M0
стадия 3б	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 (индолентные)	Низкий (G1)	<2 в 10 ПЗ	<3 %	Карциноиды, опухоли поджелудочной железы из клеток островков	Нейроэндокринные опухоли G1
	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 мм^2). 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 £ 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 НЕО желудка: в зависимости от уровня гастрина различают 3 типа опухолей.

При 1 типе (высокий уровень гастрина, 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 гастрина, 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 протоновой помпы.

При типе 3 (нормальный уровень гастрина) 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 протоновой помпы и/или аналогами соматостатина, эндоскопическое или трансдуоденальное удаление опухоли с интраоперационной ревизией и перидуоденальной лимфодиссекцией. При глубокой инвазии (поражении Вирсунгова протока) выполняется ПДР.

Адъювантная 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 аблация – РЧА, микроволновая аблация – МВА). Подробно эти методики описаны в главах по лечению ГЦР.

42.5.2.2. Биотерапия.

1. Аналоги соматостатина;

2. Интерферон-а (ИНФ-а).

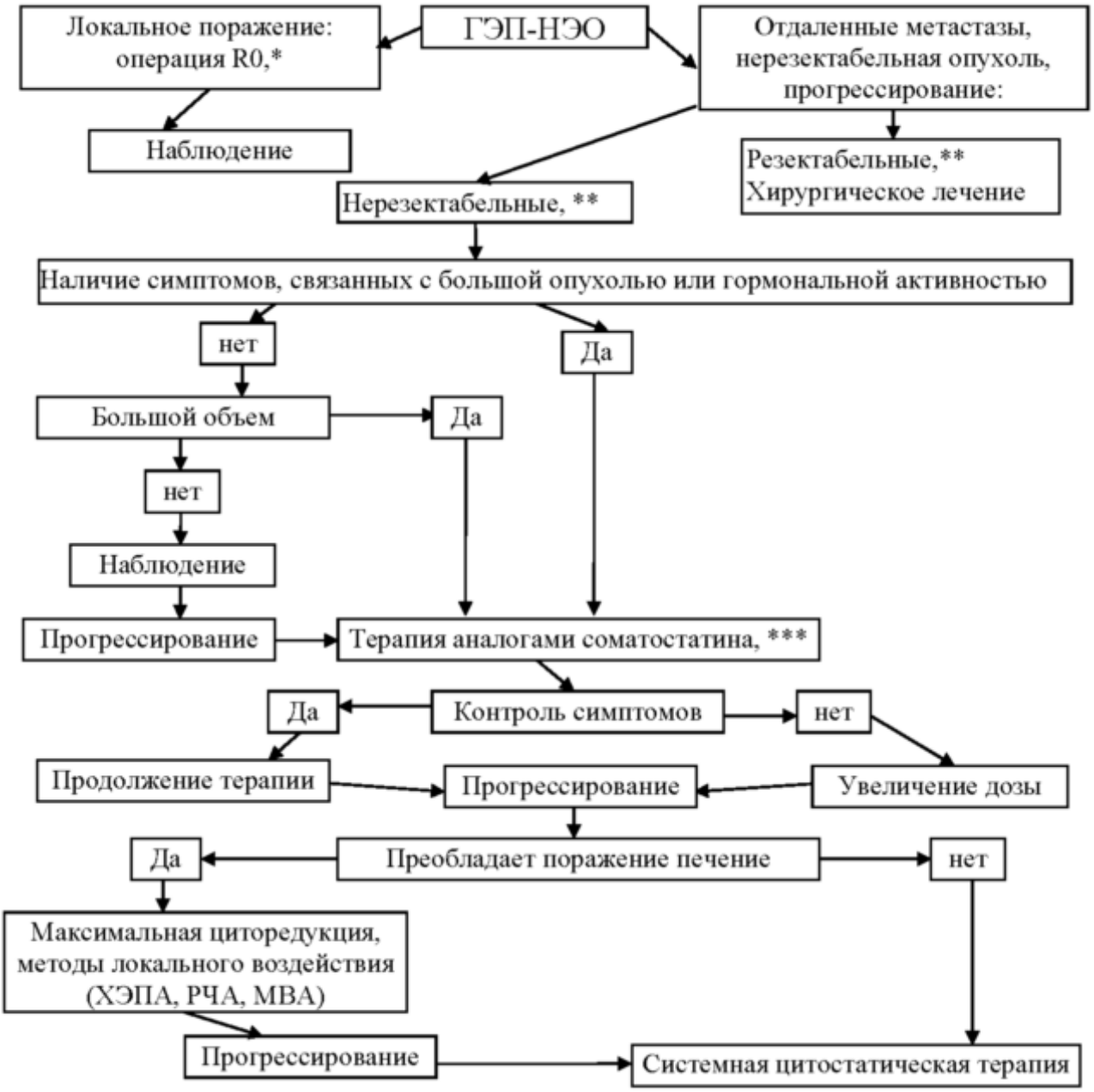
42.5.2.3. Системная терапия.

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.

Приложение

ТАБЛИЦЫ СООТВЕТСТВИЯ «СТАДИЯ-TNM» 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 IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	Любая T	N1	M0
Стадия IIIB	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 IIA	T3a	N0	M0
Стадия IIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIA	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0

Стадия IIIB	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

ТИМОМА C37, C38.1-3

Таблица 3

Группировка по стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1 N0, N1	M0 M1A
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1B

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ C45.0

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 C44, C63.2

Таблица 5а

Группировка по стадиям клиническая

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	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 IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0

Стадия IIIA	T0 T1, T2, T3, T4	N1b N1a	M0
Стадия IIIB	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

КОРА НАДПОЧЕЧНИКА C74.0

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:

CTV – 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 – гастроинтенстинальные 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