

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Сборник научных статей

Основан в 2007 г.

Выпуск 2

Минск
«Профессиональные издания»
2012

УДК 616-006-08 (082)

В сборнике представлены алгоритмы диагностики и методика лечения злокачественных новообразований различной локализации: головы и шеи, губы и полости рта, гортани, желудка, пищевода, молочной железы, матки, ЦНС, мочевого пузыря и др.

Издание предназначено для врачей онкологов, а также других специалистов, занимающихся лечением и диагностикой онкозаболеваний.

Под редакцией *д-р мед. наук, проф. О.Г. Суконко, д-р мед. наук С.А. Красного*

Авторский коллектив: *Аверкин Ю.И., к.м.н.; Антоненкова Н.Н., д.м.н.; Антоненкова Н.Н., д.м.н.; Артемова Н.А., д.м.н., доц.; Баранов Е.В., к.м.н.; Белоцерковский И.В., к.м.н.; Веялкин И.В., к.б.н.; Возмитель М.А., к.м.н.; Данилова Л.И., д.м.н., проф.; Демидчик Ю.Е., д.м.н., проф.; Дубровский А.Ч., к.м.н.; Ермаков Н.Б., к.м.н.; Жаврид Э.А., д.м.н., проф.; Жарков В.В., д.м.н., проф.; Жуковец А.Г., к.м.н.; Журавлев В.А., к.м.н.; Косенко И.А., д.м.н., проф.; Кохнюк В.Т., д.м.н.; Крутилина Н.И., д.м.н., проф.; Курчин В.П., д.м.н.; Мавричев А.С., д.м.н., проф.; Мавричев С.А., к.м.н.; Малькевич В.Т., к.м.н.; Машевский А.А., д.м.н., проф.; Матылевич О.П., к.м.н.; Минайло И.И., к.м.н.; Минич А.А., к.м.н.; Моисеев П.И., к.м.н.; Науменко Л.В., к.м.н.; Поляков С.Л., к.м.н.; Прохоров А.В., д.м.н., проф.; Прохорова В.И., д.м.н., проф.; Путьрский Л.А., д.м.н., проф.; Радюк Д.В., к.м.н.; Ребеко И.В., к.м.н.; Ролевич А.И., к.м.н.; Смянович В.А., к.м.н.; Сачивко Н.В., к.м.н.; Слобина Е.Л., к.м.н.; Смолякова Р.М., д.б.н.; Трич Т.В., к.м.н.; Фридман М.В., к.м.н.; Хильченко Е.И., д.м.н.; Шанько Ю.Г., д.м.н.; Шаповал Е.В., д.м.н.; Шмак А.И., д.м.н.*

ISBN 978-985-90262-6-3

© УП «Профессиональные издания», 2012

Содержание

ГЛАВА 1		ГЛАВА 12	
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О TNM		РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА (C21)	122
КЛАССИФИКАЦИИ (2009 г.)	6	ГЛАВА 13	
ГЛАВА 2		ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (C22.0)	127
ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ		ГЛАВА 14	
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО	12	ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК	135
ГЛАВА 3		(C22.1, C23–C24).....	135
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	13	ГЛАВА 15	
Глава 3.1. Рак губы и слизистой		РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C25.0) .	145
оболочки полости рта (c00–c06)	18	ГЛАВА 16	
Глава 3.2. Злокачественные опухоли		ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ	
слюнных желез (c07–c08).....	30	СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (GIST).....	155
ГЛАВА 4		ГЛАВА 17	
ОПУХОЛИ ГЛОТКИ	39	РАК ЛЕГКОГО (ICD–O, C34).....	159
Глава 4.1. Злокачественные опухоли		ГЛАВА 18	
ротоглотки (C01.9, C05.1, 2, C09.0, 1, 9,		ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ	
C10.0, 2, 3).....	39	МЯГКИХ ТКАНЕЙ (C47-49, C38.1-38.3).....	174
Глава 4.2. Злокачественные опухоли		ГЛАВА 19	
носоглотки (c11).....	46	ОПУХОЛИ КОСТЕЙ (C40, C41).....	191
Глава 4.3. Злокачественные опухоли		ГЛАВА 20	
гортаноглотки (c12, c13).....	51	МЕЛАНОМА КОЖИ	
ГЛАВА 5		(C43, C51.0, C60.9, C63.2).....	202
Злокачественные опухоли полости		ГЛАВА 21	
носа и придаточных пазух (C31.0, 1).....	58	РАК КОЖИ (C44.0, C44.2–C44.9, C63.2)	210
ГЛАВА 6		ГЛАВА 22	
Рак гортани (C32.0).....	66	РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50).....	222
ГЛАВА 7		ГЛАВА 23	
РАК ПИЩЕВОДА (C15).....	79	РАК ВУЛЬВЫ (C51)	252
ГЛАВА 8		ГЛАВА 24	
РАК ЖЕЛУДКА (C16)	88	РАК ВЛАГАЛИЩА (C52)	260
ГЛАВА 9		ГЛАВА 25	
РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (C18.0–C18.9)	97	РАК ШЕЙКИ МАТКИ (C53)	266
ГЛАВА 10		ГЛАВА 26	
РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО		ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ	
СОЕДИНЕНИЯ (C19).....	105	НОВООБРАЗОВАНИЯ	
ГЛАВА 11		ТЕЛА МАТКИ (C54)	278
РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (C20).....	112		

ГЛАВА 26.1. Рак тела матки, карциносаркома (C54.0, C54.1, C54.3)	278	ГЛАВА 33	
Глава 26.2. Саркомы тела матки, аденосаркома (кроме C54.1)	289	ОПУХОЛИ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА (C65, C66)	382
ГЛАВА 27		ГЛАВА 34	
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ (C56), РАК МАТОЧНОЙ (ФАЛЛОПИЕВОЙ) ТРУБЫ (C57), ПЕРВИЧНАЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА (ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ РАК) (C48.1, C48.2, C48.8).....	296	РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (C67).....	387
Глава 27.1. Злокачественные опухоли яичников (с56)	296	ГЛАВА 35	
Глава 27.2. Рак маточной (фаллопиевой) трубы (C57)	309	НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C70–72, C75, C79, D32, D33, D35, D42–44)	401
Глава 27.3. Первичная перитонеальная карцинома (первичный перитонеальный рак) (с48.1, C48.2, C48.8).....	313	ГЛАВА 36	
ГЛАВА 28		АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА	425
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ.....	316	ГЛАВА 37	
ГЛАВА 29		ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА (ICD–O C69.3, 4).....	433
РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (C60)	323	ГЛАВА 38	
ГЛАВА 30		РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C73.00)	440
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C61).....	331	ГЛАВА 39	
ГЛАВА 31		РАК ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА.....	452
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧКА (C62)	351	ГЛАВА 40	
ГЛАВА 32		ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (C81)	457
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК (C64)	374	ГЛАВА 41	
		НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (C82–C85)	465
		ГЛАВА 42	
		ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИЭМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА.....	502



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.03.2012 № 258

г. Минск

г. Минск

Об утверждении некоторых
клинических протоколов

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 г., Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» согласно приложению к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения 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 клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Считать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 февраля 2007 г. № 80 «Об утверждении клинических протоколов лечения больных с онкологическими заболеваниями».

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя Министра Пиневица Д.Л.

Министр

В.И.Жарко

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О TNM КЛАССИФИКАЦИИ (2009 г.)

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 классификации злокачественных опухолей. По мере разработки классификации для новых локализаций опухолей и уточнения более ранних рекомендаций в 1974, 1978, 1987, 1997 и 2002 гг. публикуются 2-я, 3-я, 4-я, 5-я и 6-я редакции.

Настоящая (7-я) редакция правил классификации и стадирования [1] полностью соответствует 7-й редакции руководства по стадированию рака [2] и одобрена всеми национальными TNM комитетами.

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.

1. 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:

1.1. Все случаи должны иметь морфологическое подтверждение. Неподтвержденные случаи должны рассматриваться отдельно.

1.2. Для каждой локализации имеются две классификации:

1.2.1. 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.

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

1.2.3. 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 – обеспечивает наиболее точные данные для оценки прогноза и расчета конечных результатов.

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

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

Целесообразно отметить, что согласно критерию программы SEER [3] выявление второй опухоли в одном органе в течение 2 месяцев с момента выявления первой нужно расценивать как синхронное поражение.

1.2.6. 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.

2. Анатомические области и локализации

Локализации в этой классификации обозначаются кодовым номером Международной классификации онкологических болезней [4].

3. TNM/pTNM классификация

Используются следующие общие определения:

3.1. 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.

3.2. N/pN – регионарные лимфатические узлы:

NX/pNX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0/pN0 – отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах;

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

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

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

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

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

3.3. 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 (табл. 1):

Таблица 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		

3.4. Подразделения TNM.

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

3.5. 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 встречается более одного сигнального лимфоузла.

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.

3.6. Отдельные опухолевые клетки.

Отдельные опухолевые клетки (ITC) представляют собой единичные опухолевые клетки или маленькие кластеры клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении, которые обычно выявляются при световой микроскопии (при окраске гематоксилин-эозином) или иммуногистохимически. 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 ИТС должны анализироваться отдельно.

Классификация ИТС [5]:

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

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

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

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

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

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

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

4. Гистопатологическая дифференцировка

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

Для большинства локализаций выделяется 4 степени дифференцировки опухолей:

G1 – хорошо дифференцированные;

G2 – умеренно дифференцированные;

G3 – низко дифференцированные;

G4 – недифференцированные.

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

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

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

5. Дополнительные дескрипторы

Для идентификации особых случаев в TNM/pTNM используются символы m, y, r и 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 rTNM);

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

6. Необязательные дескрипторы

6.1. L – инвазия лимфатических сосудов.

Классифицируется как LX, L0 и L1.

6.2. V – инвазия вен.

Классифицируется как VX, V0, V1 (микроскопическая инвазия) и V2 (макроскопическая инвазия). Макроскопическое вовлечение стенки вены при отсутствии опухоли в просвете сосуда классифицируется как V2.

6.3. Pn – периневральная инвазия.

Классифицируется как PnX, Pn0, Pn1.

6.4. 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, 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, T3 C2, N2 C1, M0 C2).

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

7. Классификация остаточных опухолей (R)

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

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

8. Группировка по стадиям

Комбинация всех значений дескрипторов TNM позволяет получить достаточно полное описание распространенности 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 больных.

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 БОЛЬНОГО

Общее состояние онкологического больного (Performance status) рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0–100%) или шкале ECOG (0–4 балла) (табл. 2, 3).

Таблица 2
Индекс Карновского

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

Таблица 3
Оценка статуса больного по шкале ECOG

0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)

ГЛАВА 3

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Под термином «опухоль головы и шеи» описываются злокачественные новообразования различной гистологической структуры, локализующиеся на слизистой оболочке губ, в полости рта, глотке, гортани и шейном отделе пищевода, полости носа и параназальных синусов, слюнных железах. В общее понятие «опухоль головы и шеи» не включены опухоли центральной нервной системы (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. В непосредственной близости к летальному исходу отдаленные метастазы клинически устанавливают у 10–30% пациентов.

9. 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 больных.

Способность пациента перенести оптимальную программу лечения – важный фактор 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 больных являются расширенные резекции с выполнением реконструктивно-восстановительных операций. Применение неоадьювантной химиотерапии при ряде локализаций или одновременной

химиотерапии и лучевого лечения позволяет увеличить число органосохраняющих вмешательств и перевести часть первично нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние.

10. Принципы лучевого лечения

Требования к исходной информации о больном 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 и КТ (при необходимости).

10.1. Положение больного во время облучения.

На спине, голова наклоняется (вперед или назад) до той степени, которая обеспечивает максимальное исключение спинного мозга из зоны планируемого объема облучения. Важно использовать иммобилизирующие системы (маски, держатели головы) и ортогональные лазерные лучи для воспроизведения избранной позиции.

10.2. Общая предлучевая подготовка.

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

10.3. Планирование объема облучения.

Планируемый объем облучения включает:

анатомическую область с макроскопически определяемой опухолью;

дополнительный запас тканей (не менее 1 см) для учета субклинического распространения опухолевого процесса, движения больного и возможной погрешности при воспроизведении положения больного при облучении;

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

10.4. Оборудование.

Специальная предлучевая подготовка является обязательной, в том числе при использовании любых полей и блоков, и осуществляется с помощью КТ и симуляторов, рентгеновских симуляторов и компьютерных планирующих систем.

Планирующая система на основании данных КТ обеспечивает адекватное распределение дозы. При невозможности прямого использования для планирования лучевой терапии данных КТ с применением систем трехмерного планирования планируемый объем в соответствии с данными КТ должен быть очерчен при возможности на 3 срезах. Облучение осуществляется фотонным пучком на гамма-терапевтических установках ^{60}Co (1,25 МВ) или на линейном ускорителе (4–8 МВ), а также электронным пучком (6–15 МэВ). Следует избегать использования фотонного излучения свыше 6 МэВ без компенсаторов у больных с метастатически пораженными лимфатическими узлами или при малом объеме мягких тканей на тонкой шее больного.

10.5. Тактика лучевого лечения.

При лучевом лечении больных опухолями головы и шеи в качестве стандартов рекомендуется использование традиционного (РОД 2 Гр, СОД 66–70 Гр) режима.

Применение расщепленного курса (7–14-дневный интервал) осуществляется после дозы 40 Гр у пожилых ослабленных больных 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).

10.6. Особенности подведения дозы.

Предписанная доза рассчитывается на центр объема облучения, при латерально расположенных опухолях точка нормирования дозы выбирается не в изоцентре, а рядом с центром планируемого объема.

Облучение зон регионарного метастазирования нижних отделов шеи осуществляется, как правило, с прямого переднего поля с блоком над гортанью. Противолежащие переднезадние поля используются у больных с высоким риском развития рецидивов на границе между верхними и нижними шейными полями при так называемом «низком» расположении первичного очага опухоли или при распространенном раке. Нижний край переднего прямого поля – 1 см ниже ключицы. У больных с клиническим поражением надключичных лимфатических узлов должны облучаться лимфатические узлы верхнего средостения.

Блок по средней линии не должен опускаться до грудины для обеспечения адекватного дозного распределения в области нижних яремных и внутренних надключичных лимфатических узлов.

При использовании переднего надключичного поля расчет дозы осуществляется на глубину 3 см от поверхности. При использовании двух противолежащих переднезадних полей с блоками по средней линии очаговая доза на лимфоколлекторы шеи рассчитывается в точках, расположенных на 1 см в глубину от поверхности кожи.

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

Применение брахитерапии особенно рекомендуется у больных опухолями полости рта (дна полости рта, языка, слизистой оболочки щек) без клинически определяемых метастазов. Внутритканевая брахитерапия также показана при опухолях тонзиллярной ямки и мягкого неба.

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 больных, получающих только лучевую терапию, и 35 Гр за 4,5 недели у больных, получающих химиолучевое лечение.

Для снижения дозы на спинной мозг на втором этапе лучевого лечения (после 40–50 Гр) используются прямые электронные поля (для задних шейных зон) или тангенциальные переднезадние поля для облучения боковых зон шеи (шейных лимфатических узлов).

Величина избираемой энергии электронного пучка устанавливается на основании данных КТ.

Облучение со всех полей осуществляется ежедневно.

Лучевой терапевт свободен при выборе технических решений (качества излучения, локализации и размеров полей) при условии обеспечения включения вышеописанных объемов облучения в 90% изодозу.

10.7. Основные точки расчета доз:

доза в точке предписания (нормировки);

минимум и максимум дозы в планируемом объеме облучения;

доза на спинной мозг;

любая «горячая» доза вне планируемого объема облучения;

средняя доза в планируемом объеме облучения и стандартное отклонение дозы (при использовании планирующей системы).

В начале лечения, а также при уменьшении полей (boost) рекомендуется выполнение снимков в рабочем пучке (portal films).

11. 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 рис. 1.

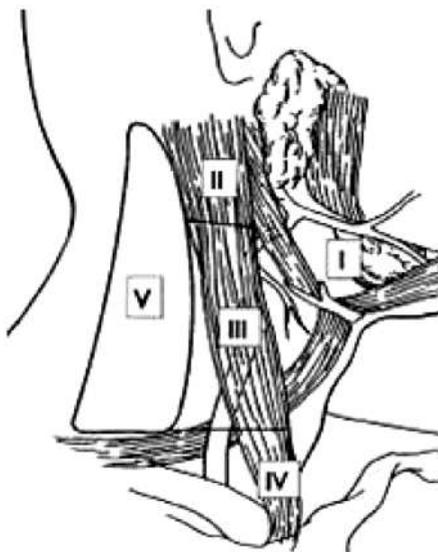


Рис. 1. Схема лимфатического дренажа головы и шеи

К первому уровню относятся лимфатические узлы подбородочного и подчелюстного треугольников; ко второму – верхняя яремная цепочка лимфатических узлов, распространяющаяся от нижней челюсти вниз до бифуркации

сонных артерий и до задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы; к третьему – яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы; к четвертому – лимфатические узлы от лопаточно-подчелюстной мышцы вниз до ключицы; к пятому – лимфатические узлы заднего треугольника, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапецевидной мышцы и снизу – ключицей.

Таблица 4
Лимфатический дренаж в зависимости от локализации первичной опухоли

Уровень 1	
Подподбородочный	Нижняя губа, щека, передние отделы полости рта (включая переднюю треть языка и дно полости рта)
Подчелюстной	Верхняя и нижняя губа, тело языка, дно рта, кожа лица
Уровень 2	Полость рта и глотка (включая мягкое небо, корень языка и грушевидный синус)
Уровень 3	Гортань, гортаноглотка, щитовидная железа
Уровень 4	Гортань, гортаноглотка, щитовидная железа, шейный отдел пищевода, трахея
Уровень 5	Носоглотка, щитовидная железа, околоносовые пазухи, задние отделы кожи волосистой части головы
Надключичный	При локализации первичной опухоли ниже ключицы (включая легкие, пищевод, молочные железы, поджелудочную железу, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочеполовую систему и женскую половую сферу)

Таблица 5
Типы шейных диссекций и объем удаляемых тканей

Тип диссекции	
Полная (тотальная) шейная диссекция	Все группы лимфоузлов (1–5 уровни), добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена (далее – ВЯВ)
Классическая радикальная шейная диссекция	
Модифицированная радикальная шейная диссекция	Все группы лимфоузлов (1–5 уровни) с сохранением одной или более вышеперечисленных структур
Тип 1	Добавочный нерв
Тип 2	Добавочный нерв и ВЯВ
Тип 3	Добавочный нерв, ВЯВ, кивательная мышца
Селективная шейная диссекция	Удаление всех групп лимфоузлов
Боковая	На уровнях 2–4
Заднебоковая	На уровнях 2–5
Надлопаточно-подъязычная	На уровнях 1–3

Радикальная шейная лимфодиссекция выполняется при множественных смещаемых метастазах или при 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 неопределяемыми шейными метастазами (N0).

Глава 3.1

Рак губы и слизистой оболочки полости рта (C00–C06)

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

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

Рак губы и рак слизистой полости рта в 66–95% случаев развивается у мужчин. Большинство больных 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.

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

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев рака губы и слизистой полости рта остается практически постоянным и находится в интервале с 710 случаев в 2001 г. до 721 случая в 2010 г.

Из вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2010 г. 574 случая заболеваний зарегистрировано у мужчин, 147 – у женщин. У 210 пациентов (29,1%) установлена I стадия заболевания, у 214 (29,7%) – II, у 157 (21,8%) – III, у 134 (18,4%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком губы и слизистой оболочки полости рта для всего населения составил $7,5^{0/0000}$ для мужчин – $12,7^{0/0000}$ для женщин – $2,9^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $4,8^{0/0000}$, $9,5^{0/0000}$, $1,4^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5054 больных (3912 мужчин и 1142 женщины). Болезненность составляет в целом $5,2^{0/0000}$, $86,8^{0/0000}$ – у мужчин и $22,1^{0/0000}$ – у женщин.

В 2010 г. умерло 328 больных раком губы и слизистой полости рта (287 мужчин и 41 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $3,4^{0/0000}$, $6,4^{0/0000}$ – у мужчин и $0,8^{0/0000}$ – у женщин, а стандартизованный – $2,2^{0/0000}$, $4,8^{0/0000}$, $0,4^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 30,6%, у мужчин – 33,3%, у женщин – 18,8%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,45 – среди всего населения, 0,50 – у мужчин, 0,28 – у женщин.

12. Гистологическая классификация

Абсолютное большинство злокачественных новообразований слизистой полости рта и губы представлено плоскоклеточным раком (95%). Характерной

его особенностью является склонность к лимфогенному метастазированию в поверхностные и глубокие лимфатические узлы шеи. Самый высокий процент регионарного метастазирования ($\approx 40\%$) отмечается при раке языка.

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

Рекомендуется следующая гистологическая классификация опухолей слизистой полости рта и губы (ВОЗ, 2005) (лимфомы и саркомы не включены):

12.1. Плоскоклеточный рак классический, неспецифический:

- плоскоклеточный рак, варианты;
- акантолитический;
- железисто-плоскоклеточный;
- базалоидный;
- папиллярный;
- веретенноклеточный;
- веррукозный;
- лимфоэпителиальный (неносоглоточный).

12.2. Нейроэндокринные карциномы:

типичный карциноид (высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома);

атипичный карциноид (умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома);

мелкоклеточный нейроэндокринный рак (низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома);

крупноклеточный нейроэндокринный рак (низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома).

12.3. Карциномы малых слюнных желез:

- аденокистозный рак;
- мукоэпидермоидный рак (высоко-, умеренно- и низкодифференцированный).

12.4. Меланома слизистых.

13. Классификация TNM

13.1. Анатомические области и части:

13.1.1. Губа:

верхняя губа, красная кайма (C00.0);

нижняя губа, красная кайма (C00.1);

углы рта (комиссуры) (C00.6).

13.1.2. Полость рта.

13.1.2.1. Слизистая оболочка:

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

слизистая оболочка щек (C06.0);

ретромюлярная часть (C06.2);

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

13.1.2.2. Верхний альвеолярный отросток и десна (C03.0).

13.1.2.3. Нижний альвеолярный отросток и десна (C03.1).

13.1.2.4. Твердое небо (C05.0).

13.1.2.5. Язык:

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

нижняя поверхность (C02.2).

13.1.2.6. Дно полости рта (C04).

13.1.3. Примечание: корень языка (C01.9) относится к глотке.

13.2. 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;

T2 – опухоль до 4 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T4 (губа) – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, нижнечелюстной нерв, преддверие полости рта, кожу лица, в том числе подбородка или носа;

T4a – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие мышцы языка, верхнечелюстную пазуху, кожу;

T4b – опухоль прорастает крылонебную ямку, боковую стенку глотки, или основание черепа, или вовлекает внутреннюю сонную артерию.

13.2.1. Примечания:

к глубоким мышцам языка относятся подъязычно-язычная мышца, шило-язычная мышца, подбородочно-язычная мышца, небно-язычная мышца;

поверхностной эрозии костно-зубной впадины первичной опухолью десны недостаточно для обозначения процесса как T4;

в случаях, когда имеются сомнения в распространении опухоли на кость, руководствуются параграфом 4 общих правил системы TNM: «если имеются сомнения в правильности определения категорий T, N или M, то надо выбирать низшую (то есть менее распространенную) категорию». Если при скинтиграфии определяется очаг патологически повышенного накопления радиофармпрепарата, то опухоль относится к категории T4.

13.3. N – регионарные лимфатические узлы.

К первому уровню относятся лимфатические узлы подбородочного и подчелюстного треугольников; ко второму – верхняя яремная цепочка лимфатических узлов, распространяющаяся от нижней челюсти вниз до бифуркации сонных артерий и кзади до задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы; к третьему – яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы; к четвертому – лимфатические узлы от лопаточно-подчелюстной мышцы вниз до ключицы; к пятому – лимфатические узлы заднего треугольника, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапециевидной мышцы и снизу – ключицей.

Первым эшелон лимфатических узлов для опухолей губы и слизистой оболочки полости рта являются подподбородочные, подчелюстные, верхние и средние яремные узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

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;

N2 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения более чем 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, или метастазы

в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

13.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

13.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

13.6. 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 вышеуказанная система грейдирования, используют самостоятельные системы определения степени злокачественности.

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва);

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

13.7. Группировка по стадиям (табл. 6):

Таблица 6

I стадия	T1 N0 M0
II стадия	T2 N0 M0
III стадия	T3 N0 M0
	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
IVA стадия	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
	T4a N0 M0
	T4a N1 M0
IVB	T4a N2 M0
	T4b любая N M0
IVC	Любая T N3 M0
	Любая T любая N M1

13.8. Резюме (табл. 7):

Таблица 7

T1	< 2 см
T2	от 2 до 4 см
T3	> 4 см
T4a	Губа: распространение опухоли на кость нижней челюсти, кожу лица, преддверие рта Полость рта: распространение опухоли на кость нижней челюсти, кожу лица, глубокие мышцы языка, верхнюю челюсть
T4b	Распространение опухоли в крылонебное пространство, на основание черепа, вовлечение внутренней сонной артерии
N1	Одиночный метастаз на стороне поражения < 3 см
N2a	Одиночный метастаз на стороне поражения > 3 см (до 6 см)
N2b	Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения < 6 см
N2c	Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны < 6 см
N3	Метастазы в лимфатических узлах > 6 см

14. Диагностические мероприятия

14.1. Орофарингоскопия и ларингоскопия:

бимануальная пальпация губы, языка, щек, тканей дна полости рта, пальцевое исследование миндалин;

пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (при клинически неопределяемых метастазах в лимфатических узлах – УЗИ шеи);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

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

компьютерная рентгенотомография головы и шеи (при невозможности установления распространенности опухоли другими методами исследования);

компьютерная рентгенотомография-ангиография (выполняется при планировании хирургического вмешательства на шее у больных 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;

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ.

14.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

15. Общие принципы лечения

15.1. 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).

15.2. Лучевое лечение.

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

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

Распространенные опухоли (T3–T4) лечат с использованием лучевой терапии в виде пред- и/или послеоперационного воздействия с целью создания более благоприятных условий для радикального хирургического вмешательства и уменьшения числа рецидивов. В настоящее время наиболее обоснованна – 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 не смещаемых метастазах в лимфатических узлах (СОД 46–50 Гр, РОД 2 Гр). Кроме того, предоперационную лучевую терапию можно проводить у соматически ослабленных больных с резектабельными опухолями, используя этот период для общеукрепляющего лечения и подготовки к операции.

При профилактическом или лечебном 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;

перинеуральная / лимфатическая / сосудистая инвазия;

шейная лимфодиссекция по поводу множественных метастазов или их экстракапсулярном распространении.

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

15.3. Химиолучевое лечение.

Химиолучевое лечение у больных 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 наличия перинеуральной / лимфатической / сосудистой инвазии, после лимфодиссекции по поводу множественных регионарных метастазов (N2, N3).

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

16. Рак губы

Лечение проводится с учетом местного распространения опухоли и стадии процесса, функционального и косметического исхода. 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 профилактическое облучение первого лимфатического барьера, за исключением больных с поверхностными и экзофитными высокодифференцированными формами рака T1.

16.1. Лучевое лечение.

До начала проведения лучевой терапии у пациента должна быть санирована полость рта. У больных раком губы 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. Шейные, клинически не измененные, 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 Т3–Т4 может использоваться дистанционная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) или сочетанная лучевая терапия (при отказе от хирургического вмешательства либо высоком хирургическом риске). На первом этапе проводится телегамматерапия или электронотерапия в СОД 40–50 Гр (РОД 2 Гр). Облучению подвергаются первичный опухолевый очаг и регионарные лимфатические узлы (I–III уровень). При наличии метастазов облучаются все лимфатические узлы шеи пораженного коллектора и I–III уровень контрлатерального интактного коллектора. Вторым этапом проводится короткофокусная или внутритканевая лучевая терапия до СОД экв. 70 Гр.

При проведении послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли подводится СОД 60–70 Гр, на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр. Показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии являются опухоли Т3–Т4, наличие неудалимой резидуальной опухоли, периневральная / лимфатическая / сосудистая инвазия, шейная лимфодиссекция по поводу множественных метастазов или их экстракапсулярном распространении.

16.2. Хирургический метод.

При хирургическом удалении опухоли Т1–2 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 пластики местными тканями. При опухолях Т3–4 используются комбинированные операции с устранением послеоперационного дефекта лоскутами с осевым типом кровообращения.

16.3. Лечение по стадиям.

16.3.1. I–II стадии (Т1–2 N0 M0).

16.3.1.1. Дистанционная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр) ± превентивное облучение лимфатических узлов шеи в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр).

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

16.3.1.3. 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 60–70 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии периневральной / сосудистой / лимфатической инвазии проводится послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

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

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

16.3.2. III–IV стадии (Т3–4 N0 M0, любая Т N1–3 M0) резектабельные.

16.3.2.1. Хирургическое удаление опухоли + шейная лимфодиссекция ± послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр):

при N0 – одно- или двусторонняя селективная лимфодиссекция;

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

при N2c – двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция;

при Т3–Т4 pN0 – послеоперационная лучевая терапия проводится только на ложе удаленной опухоли;

при любом Т pN1 (без экстракапсулярного распространения) послеоперационное облучение области шеи не является обязательным.

Послеоперационное химиолучевое лечение может быть проведено при наличии опухоли в крае отсечения, периневральной / сосудистой / лимфатической

инвазии, экстракапсулярном распространении метастазов или множественных метастазах без экстракапсулярного распространения:

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

16.3.2.2. Дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия (СОД экв. 70 Гр):

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.

16.3.2.3. Лучевая терапия по радикальной программе или одновременное химиолучевое лечение (больные с высоким хирургическим риском).

16.3.3. IV стадия (нерезектабельные).

Проводится лучевое или одновременное химиолучевое лечение.

17. 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. Основной метод лечения рака языка – 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 больных с местно-распространенными опухолями на грани резектабельности или несмещаемыми метастазами в лимфатических узлах, а также у соматически ослабленных больных (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 (I–IV уровень) и/или выполняется шейная лимфодиссекция.

17.1. 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). Профилактическое 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).

Облучение проводится с максимально открытым ртом (с использованием ретракторов и т.д.). Границы полей: верхняя – на 2 см выше спинки языка, нижняя – подъязычная кость, задняя – середина тела позвонка, передняя – передний край нижней челюсти. При проведении объемного планирования границы полей облучения определяются внесенным объемом первичного очага и зоны субклинического распространения опухоли.

17.2. 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 гимиглоссэктомия. При распространенном раке языка объем резекции увеличивают за счет частичного удаления корня и противоположной части языка (субтотальная и тотальная глоссэктомия), всех мышечных структур пораженной опухолью зоны, содержимого подчелюстного и подбородочного треугольников. Радикальность хирургического вмешательства в этих случаях устанавливают путем интраоперационного гистологического исследования. 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 больного.

При наличии пальпируемых регионарных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная лимфодиссекция.

18. Рак дна полости рта

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

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

18.1. Хирургический метод.

При иссечении рака дна полости рта T1 и T2 необходимо отступить от опухоли не менее 2 см. Удаление более распространенных и инфильтрирующих опухолей требует широкого иссечения подлежащих мышечных, фасциальных и сосудистых структур, вдоль которых возможен рост опухоли. Радикальность хирургического вмешательства в этих случаях устанавливают путем интраоперационного гистологического исследования. Опухоли слизистой дна рта удаляют в едином блоке с содержимым подчелюстного и подбородочного треугольников. При проведении подобных хирургических вмешательств может потребоваться одномоментная краевая или сегментарная резекция нижней челюсти, частичное удаление языка, шейная лимфодиссекция. Большие послеоперационные дефекты устраняются путем первичной пластики.

18.2. Лучевое лечение.

Общие принципы и дозы лучевой терапии в целом соответствуют аналогичным при лечении рака языка. Однако при проведении профилактического облучения лимфатических узлов шеи достаточно включать в зону облучения узлы

I–III и верхней части V уровня (первый лимфатический барьер), так как Skip-метастазы при раке слизистой дна рта наблюдаются крайне редко. При наличии метастазов облучаются все лимфатические узлы пораженного коллектора. Двустороннее профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов шеи проводят при центральной локализации опухоли. При наличии метастазов в лимфоузлах шеи на стороне локализации первичной опухоли дополнительно облучаются контрлатеральные лимфатические узлы.

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

При распространенных опухолях (T3–T4) используется дистанционная лучевая терапия в виде адьювантного послеоперационного воздействия, а также в качестве альтернативного лечения при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству или отказе больного от операции.

19. Лечение рака языка и дна полости рта по стадиям

19.1. I–II стадии (T1–2 N0 M0).

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

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

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

19.1.2.2. При наличии опухоли в крае отсечения проводится послеоперационная химиолучевая терапия:

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

19.2. III стадия (T3 N0 M0) резектабельная.

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

При наличии опухоли в крае отсечения проводится послеоперационная химиолучевая терапия:

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

19.3. III–IV 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, N3 – 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 химиолучевая терапия:

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

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

19.4.1. Хирургическое удаление опухоли + двусторонняя или односторонняя шейная лимфодиссекция + химиолучевая терапия:

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

19.4.2. Одновременное 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.

Схема одновременного химиолучевого лечения:

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

19.5. IV стадия (нерезектабельные).

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

20. Схемы химиотерапии

20.1. Цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–5 дни, паклитаксел 135 мг/м²/сут. в первый день. Интервалы между курсами 3–4 недели.

20.2. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно (3-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.

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

20.4. При резидуальных опухолях (R2) и местно-распространенных рецидивах возможно применение интраоперационной локальной химиотерапии (цисплател).

21. Наблюдение, сроки и объем исследования

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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.

22. 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 (при подозрении на наличие метастазов);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;

эзофагогастроскопия, бронхоскопия, ларингоскопия (при наличии жалоб);

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

Глава 3.2

Злокачественные опухоли слюнных желез (C07–C08)

Опухоли слюнных желез могут развиваться в больших слюнных железах (околоушная, подчелюстная, 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% подчелюстных, 50% опухолей неба и около 90% подъязычных слюнных желез.

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей слюнных желез практически не изменилось: в год заболело 80–90 человек.

В 2010 г. выявлено 94 новых случая заболевания раком слюнных желез: 55 – среди мужчин и 39 – среди женщин. У 12 больных (12,8%) установлена I стадия заболевания, у 32 (34,0%) – II, у 27 (28,7%) – III, у 19 (20,2%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком слюнных желез для всего населения составил $1,0^{\circ}/_{0000}$, для мужчин – $1,2^{\circ}/_{0000}$, для женщин – $0,8^{\circ}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,6^{\circ}/_{0000}$, $0,9^{\circ}/_{0000}$, $0,5^{\circ}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 663 больных (281 мужчина и 382 женщины). Болезненность в целом по республике составила $6,9^{\circ}/_{0000}$, $6,2^{\circ}/_{0000}$ – у мужчин и $7,4^{\circ}/_{0000}$ – у женщин.

В 2010 г. умерло 44 больных злокачественными опухолями слюнных желез (32 мужчины и 12 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $0,5^{\circ}/_{0000}$, $0,7^{\circ}/_{0000}$ – у мужчин и $0,2^{\circ}/_{0000}$ – у женщин, а стандартизованный – $0,2^{\circ}/_{0000}$, $0,5^{\circ}/_{0000}$, $0,1^{\circ}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 22,3%, у мужчин – 27,7%, у женщин – 17,0%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком слюнных желез выглядело следующим образом: 0,47 – среди всего населения, 0,58 – у мужчин, 0,31 – у женщин.

23. Гистологическая классификация

Наиболее частыми морфологическими формами злокачественных опухолей слюнных желез являются мукоэпидермоидный рак, ациноклеточный рак, аденокистозный рак и неспецифическая аденокарцинома.

Рекомендуется следующая гистологическая классификация опухолей слюнных желез (ВОЗ, 2005) (лимфомы и саркомы не включены):

23.1. Злокачественные эпителиальные опухоли:

ациноклеточный рак (опухоль низкой степени злокачественности);

аденокистозный рак (степень злокачественности определяют по количеству солидного компонента);

неспецифическая аденокарцинома (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности);

базальноклеточная аденокарцинома (опухоль низкой степени злокачественности);

карцинома, эксплеоморфная аденома (низкой степени злокачественности, высокой степени злокачественности, инвазивная, неинвазивная (интракапсулярная));

метастазирующая плеоморфная аденома;

мукоэпидермоидный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности);

полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности (опухоль низкой степени злокачественности);

эпителиально-миоэпителиальная карцинома;

сальная карцинома (опухоль высокой степени злокачественности);

сосочковая цистаденокарцинома;

цистаденокарцинома;

крибриформная цистаденокарцинома низкой степени злокачественности;

рак протоков слюнных желез (опухоль высокой степени злокачественности);

онкоцитарная карцинома;

муцинозная аденокарцинома;

неспецифическая светлоклеточная карцинома;

миоэпителиальная карцинома (опухоль низкой или высокой степени злокачественности);

сальная лимфаденокарцинома;

плоскоклеточный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности);
крупноклеточный рак (опухоль высокой степени злокачественности);
мелкоклеточный рак (опухоль высокой степени злокачественности);
карциносаркома (метапластический рак);
лимфоэпителиальный рак;
недифференцированный рак;
сиалобластома.

24. Классификация TNM

Классификация применима только для рака больших слюнных желез:

околоушная (C07.9);

подчелюстная (C08.0);

подъязычная (C08.1).

24.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении без распространения за пределы железы;

T2 – опухоль до 4 см в наибольшем измерении без распространения за пределы железы;

T3 – опухоль с распространением за пределы паренхимы без поражения VII нерва и/или от 4 до 6 см в наибольшем измерении;

T4a – опухоль более 6 см в наибольшем измерении с распространением за пределы паренхимы, на кость нижней челюсти, наружный слуховой проход и/или с поражением VII нерва;

T4b – опухоль распространяется на основание черепа, крылонебное пространство, внутреннюю сонную артерию.

24.2. N – регионарные лимфатические узлы (общие для опухолей головы и шеи):

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

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;

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;

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

24.3. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

24.4. pTNM патогистологическая классификация.

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

25. Гистопатологическая дифференцировка

25.1. 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 вышеуказанная система грейдирования, используют самостоятельные системы определения степени злокачественности.

25.2. 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%.

25.3. Степень злокачественности мукоэпидермоидного рака:

кистозный компонент менее 20% – 2 балла;

инвазия нервов – 2 балла;

некроз – 3 балла;

митозы 4 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа – 3 балла;

анаплазия – 4 балла;

низкая степень злокачественности – 0–4 балла;

промежуточная степень злокачественности – 5–6 баллов;

высокая степень злокачественности – 7–14 баллов.

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

- наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва);
- наличие экстранодального распространения метастазов опухоли (распространение за пределы капсулы узла).

26. Группировка по стадиям (табл. 8):

Таблица 8

I стадия	T1 N0 M0		IVA стадия	
II стадия	T2 N0 M0			
III стадия	T3 N0 M0			T1 N2 M0
	T3 N0 M0			T2 N2 M0
	T1 N1 M0			T3 N2 M0
				T4a N0 M0
				T4a N1 M0
	T2 N1 M0			T4a N2 M0
	T3 N1 M0		IVB	T4b любая N M0
				Любая T N3 M0
			IVC	Любая T любая N M1

27. Обобщающая таблица (табл. 9):

Таблица 9

T1	< 2 см
T2	от 2 до 4 см
T3	> 4 см
T4a	Распространение опухоли на кость нижней челюсти, наружный слуховой проход и/или с поражением VII нерва
T4b	Распространение опухоли в крылонебное пространство, основание черепа, внутреннюю сонную артерию
N1	Одиночный метастаз на стороне поражения < 3 см
N2a	Одиночный метастаз на стороне поражения >3 см (до 6 см)
N2b	Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения < 6 см
N2c	Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны > 6 см
N3	Метастазы в лимфатических узлах > 6 см

28. Диагностические мероприятия:

орофарингоскопия;
 визуальная оценка функции мимической мускулатуры, конфигурации лица;
 пальпаторное обследование больших слюнных желез;
 пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (при клинически неопределяемых метастазах в лимфатические узлы – УЗИ шеи);
 цитологическая верификация опухоли (тонкоигольная аспирационная биопсия) + срочное интраоперационное гистологическое исследование;
 ортопантомография нижней челюсти (при подозрении на вовлечение в опухоль костных структур);
 компьютерная рентгеномография и/или МРТ (толщина срезов 2–4 мм) области локализации опухоли (при отсутствии возможности – УЗИ) + компьютерная рентгеномография и/или МРТ от основания черепа до ключицы (при резектабельных местно-распространенных опухолях);
 рентгенологическое исследование органов грудной клетки (при цилиндроме малых или больших слюнных желез компьютерная рентгеномография грудной клетки (толщина срезов не менее 4 мм);
 ЭКГ;
 Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).
 28.1. Лабораторные исследования:
 группа крови и резус-фактор;
 серореакция на сифилис;
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
 клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

29. Общие принципы лечения

Хирургическое удаление опухоли является ведущим компонентом радикального лечения злокачественных новообразований слюнных желез.

При I–II стадии низкоккачественных опухолей (низкоккачественная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома) радикальное хирургическое вмешательство – самостоятельный метод 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 больных с первично нерезектабельными опухолями, локо-регионарными рецидивами, отдаленными метастазами, а также при наличии резидуальной опухоли или прогностически неблагоприятных факторов (промежуточная и низкая степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах, инвазия в лицевой нерв, периневральная / лимфатическая / сосудистая инвазия).

Стандартным методом лечения злокачественных опухолей малых слюнных желез является адекватное хирургическое удаление опухоли, объем которого зависит от локализации и распространенности процесса. Послеоперационная лучевая терапия у пациентов с высоким риском снижает частоту местных рецидивов в 1,5–2 (3) раза. Профилактическое облучение шейных лимфатических узлов не ведет к улучшению результатов лечения.

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

29.1. Хирургическое лечение.

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

Основным видом оперативного вмешательства при злокачественных опухолях околоушных слюнных желез является паротидэктомия с или без сохранения лицевого нерва. При низкоккачественных опухолях околоушной слюнной железы T1–T2 (низкоккачественная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома) допустимо выполнять субтотальную резекцию. В этом случае необходим интраоперационный контроль радикальности хирургического вмешательства. Опухоли подчелюстной и подъязычной слюнных желез удаляются единым блоком с содержимым подчелюстного треугольника.

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 подчелюстной слюнной железы обследуется первый лимфатический уровень. Увеличенные или подозрительные лимфатические узлы направляются на срочное гистологическое исследование. Необходимость выполнения лимфодиссекции и ее тип определяются на основании операционных находок. При одиночных метастазах и отсутствии экстранодального распространения предпочтение отдается модифицированным шейным лимфодиссекциям.

29.1.1. Сохранение лицевого нерва.

До операции должно быть четко выяснено функциональное состояние нерва, поскольку частичный или полный паралич может быть обусловлен инвазией опухоли. При нервосохраняющей операции должно быть выполнено срочное гистологическое исследование краев отсечения опухоли от нерва или собственно пересеченной ветви нерва. Поэтому окончательное решение о сохранении лицевого нерва или его ветвей принимается во время операции. Если опухоль не окружает нерв циркулярно и отсутствует периневральная инвазия, возможно проведение нервосохраняющих операций с последующим курсом лучевой терапии.

29.2. Лучевая терапия.

При первично резектабельных опухолях преимущество имеет послеоперационная лучевая терапия в дозе 60–70 Гр, которая всегда проводится при высокозлокачественных опухолях. Кроме того, показаниями к ее проведению являются наличие резидуальной опухоли, периневральная или перилимфатическая инвазия, экстракапсулярное распространение опухоли, метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах, рецидив опухоли.

После удаления опухолей глубокой доли, распространяющихся на парафарингиальное пространство, облучение проводится с использованием комбинации фотонной терапии и электронотерапии с целью снижения повреждения контралатеральной околоушной железы.

После удаления аденокистозной карциномы поля облучения должны включать зоны локализации соседних черепно-мозговых нервов из-за возможного периневрального распространения опухоли по черепно-мозговым нервам.

Превентивное облучение лимфатических узлов шеи на стороне пораженной слюнной железы обязательно при высокозлокачественных опухолях (мукоэпидермоидная карцинома, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, злокачественная смешанная опухоль, недифференцированная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

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 неизменные регионарные лимфатические узлы при высокозлокачественных опухолях – СОД 50 Гр.

Разовые очаговые дозы зависят от скорости роста опухоли и ее степени дифференцировки. При медленно растущих опухолях РОД 1,8 Гр, при высокозлокачественных быстрорастущих – РОД 2 Гр.

29.3. Лечение в зависимости от стадии.

29.3.1. I–II стадия (низкозлокачественные опухоли).

Полное удаление слюнной железы (субтотальная резекция околоушной слюнной железы – по показаниям).

29.3.2. 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) + профилактическое 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).

29.3.3. III–IV стадии (резектабельные).

29.3.3.1. 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.

29.3.3.2. При наличии опухоли в крае отсечения, умеренно- и низкой степени дифференцировки, невральном / периневральной инвазии, метастазах с экстракапсулярным распространением, лимфатической / сосудистой инвазии может проводиться одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

29.4. Лечение нерезектабельных опухолей.

29.4.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

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

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

29.5. Схемы химиотерапии.

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

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

29.5.3. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 3-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.

29.6. 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, компьютерной рентгеномографии или МРТ и рентгенологического обследования органов грудной полости.

При отсутствии данных о наличии резидуальной опухоли 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 отказе больного проводится лучевая терапия по радикальной программе или одновременная химиолучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50–60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкоккачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.

29.7. 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 или лекарственное лечение.

30. Наблюдение, сроки и объем обследования

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первых шести месяцев после завершения лечения – ежемесячно;

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

в течение второго года – один раз в 4 месяца;

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

после пяти лет – один раз каждые 12 месяцев.

31. 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 (при подозрении на наличие метастазов);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (при цилиндроме малых или больших слюнных желез рекомендуется компьютерная рентгено-томография 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% больных 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.

Глава 4.1

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

Ротоглотка является как бы продолжением полости рта. Границей между ними служит линия, проведенная по передним небным дужкам, валикообразным сосочкам языка, по границе мягкого и твердого неба. Верхняя граница ротоглотки – горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твердого неба, нижняя – 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.

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей ротоглотки увеличилось с 214 в 2001 г. до 295 – в 2010 г. (в 1,4 раза).

Из вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2010 г. 265 случаев пришлось на мужское население, 30 – на женское. У 15 пациентов (5,1%) установлена I стадия заболевания, у 81 (27,5%) – II, у 97 (32,9%) – III, у 93 (31,5%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями ротоглотки для всего населения республики составил $3,1^{0/0000}$ для мужчин – $5,9^{0/0000}$ для женщин – $0,6^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $2,1^{0/0000}$, $4,5^{0/0000}$, $0,3^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 728 больных (587 мужчин и 141 женщина). Болезненность в целом по республике составила $7,5^{0/0000}$, $13,0^{0/0000}$ – у мужчин и $2,7^{0/0000}$ – у женщин.

В 2010 г. умерло 203 больных (191 мужчина и 12 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $2,1^{0/0000}$ у мужчин – $4,2^{0/0000}$ у женщин – $0,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $1,5^{0/0000}$, $3,3^{0/0000}$, $0,1^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 49,8%, у мужчин – 52,4%, у женщин – 18,2%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,69 – среди всего населения, 0,72 – у мужчин, 0,40 – у женщин.

32. Гистологическая классификация

Абсолютное большинство злокачественных новообразований ротоглотки (90%) представлено плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Остальные опухоли – это меланомы, новообразования малых слюнных желез, саркомы, плазмацитомы, лимфомы и другие редкие опухоли. В небных миндалинах и корне может развиваться лимфоэпителиома (опухоль Шминке). Неходжскинские лимфомы составляют около 5% опухолей небной миндалины, но крайне редко развиваются в корне языка. Лимфоэпителиома, лимфосаркомы и низкодифференцированные формы рака чаще наблюдаются у лиц молодого возраста.

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

33. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

33.1. Анатомические области и части.

33.1.1. Передняя стенка (язычно-надгортанная область):

корень языка (задняя часть языка до валикообразных сосочков или задняя треть) (C01.9);

валлекула (C10.0).

33.1.2. Боковая стенка (C10.2):

миндалины (C09.9);

миндаликовая ямка (C09.0) и складка зева (C09.1);

язычно-миндаликовая борозда (C09.1).

33.1.3. Задняя стенка (C10.3).

33.1.4. Верхняя стенка:

нижняя поверхность мягкого неба (C05.1);

язычок (C05.2).

33.2. Т – первичная опухоль:

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;

T4a – опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шило-видно-язычную), медиальную пластинку крыловидного отростка основной кости, нижнюю челюсть, твердое небо, гортань;

T4b – опухоль распространяется на крыловидные мышцы, крыловидные отростки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

33.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

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;

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;

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

33.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

33.5. Группировка по стадиям (табл. 10):

Таблица 10

I стадия	T1 N0 M0
II стадия	T2 N0 M0
III стадия	T3 N0 M0
	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
IVA стадия	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
	T4a N0 M0
	T4a N1 M0
	T4a N2 M0
IVB стадия	T4b любая N M0
	Любая T N3 M0
IVC стадия	Любая T любая N M1

34. Диагностические мероприятия:

пальпация лимфатических узлов подчелюстной области и шеи с двух сторон;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);
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;
рентгенологическое исследование органов грудной клетки или компьютерная рентгеномография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

ортопантомография (для оценки состояния зубов);
компьютерная рентгеномография с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ (рекомендуется);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

34.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

35. Общие принципы лечения

35.1. Рак небных миндалин.

Рак небных миндалин хорошо поддается облучению и химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия включает объем тканей от твердого неба до подъязычной кости и сзади до середины тел позвонков (90–95% изодоза). Передний край поля зависит от локализации опухоли. Нижние отделы зоны регионарного метастазирования могут облучаться с переднезадних (тангенциальных) полей. При N0 и N1 облучаются лимфатические узлы шеи на стороне локализации первичного опухолевого очага (уровни II, III, IV). При множественных метастазах облучается шея на стороне пораженных лимфатических узлов, включая уровни I, II, III, IV, V и заглоточные лимфатические узлы. 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.

35.2. 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 приводят к меньшим функциональным нарушениям. Дистанционная лучевая терапия проводится на корень и заднюю треть тела языка, подчелюстные и шейные лимфатические узлы. В качестве варианта при T1–2 N0 возможно проведение сочетанной лучевой терапии (дистанционная лучевая терапия + брахитерапия).

Лимфатические узлы всегда облучаются с двух сторон с лечебной или профилактической целью (уровни I, II, III, IV). При более распространенных процессах (T3–4) лечение следует начинать с неoadъювантной 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).

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.

35.3. Рак задней стенки глотки и мягкого неба.

Небольшие опухоли могут быть излечены хирургически или лучевым методом с одинаковой эффективностью. Однако лучевая терапия позволяет получить более хороший функциональный исход. Поля облучения те же, что и для корня языка, но задняя граница поля проходит посередине тел позвонков. Учитывая то, что большинство опухолей этой локализации располагаются вблизи к срединной линии, при N0 необходимо профилактическое облучение лимфатических узлов с обеих сторон (уровни II, III, IV). При опухолях задней стенки глотки дополнительно облучаются заглочные лимфатические узлы. Зоны регионарного метастазирования облучаются с передних или переднезадних полей.

При множественных метастазах рака задней стенки глотки и мягкого неба облучаются лимфатические узлы, включая уровни I, II, III, IV, V (с одной или двух сторон шеи) и заглочные лимфатические узлы.

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

36. Лечение рака ротоглотки в зависимости от стадии заболевания

36.1. T1–2 N0–1 M0.

36.1.1. 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 60–70 Гр при N1. В качестве варианта лечения при N0 может быть использована сочетанная лучевая терапия. На первом этапе облучается первичный опухолевый очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр). Через 7–10 дней проводится брахитерапия до СОД изоекв. 70 Гр.

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

36.1.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией (только для T1–T2 N1):

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

36.1.3. 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 профилактическая шейная лимфодиссекция.

При наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза или выявлении множественных метастазов в удаленных лимфатических узлах шеи проводится послеоперационная химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

36.2. T3–4 N0 M0.

36.2.1. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

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

36.2.2. 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 одновременно с дистанционной лучевой терапией:

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

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

36.2.3.1. Схема неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день; флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни (3 курса с интервалом в 3–4 недели).

36.2.3.2. Одновременное химиолучевое лечение:

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

36.3. Т3–4 N1–3 M0, любое T N2–3 M0.

36.3.1. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или несмещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 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 больных с изначальными N2–3.

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

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

36.3.2.1. Схема неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день; флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни (3 курса с интервалом в 3–4 недели).

36.3.2.2. Одновременное химиолучевое лечение:

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

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 больных с изначальными N2–3.

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

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

При N1, N2a-b и N3 выполняется односторонняя радикальная шейная лимфодиссекция, при N2c – 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 химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

37. Режим наблюдения:

диспансерное наблюдение за излеченными больными:

первый год – каждые 1–3 месяца;

второй год – каждые 2–4 месяца;

с третьего по пятый год – каждые 4–6 месяцев;

после пяти лет – каждые 6–12 месяцев.

38. Объем обследования:

пальпация подчелюстной области и шеи;

орофарингоскопия;

передняя и задняя риноскопия;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (каждые 6–12 месяцев);

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

Глава 4.2

Злокачественные опухоли носоглотки (C11)

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% больных 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% больных – первое клиническое проявление рака носоглотки.

В последние годы злокачественными опухолями носоглотки в Республике Беларусь ежегодно заболевало 30–35 человек.

Из вновь заболевших злокачественными новообразованиями этой локализации в 2010 г. (31 больной) 21 случай пришелся на мужчин и 10 – на женщин. В 2010 г. больных с I стадией заболевания не зарегистрированы, у 9 (29,0%) заболевших установлена II стадия, у 10 (32,3%) – III и еще у 10 (32,3%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями носоглотки для всего населения республики составил $0,3^{0/0000}$ для мужчин – $0,5^{0/0000}$ для женщин – $0,2^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,2^{0/0000}$, $0,4^{0/0000}$, $0,1^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 239 больных (140 мужчин и 99 женщин). Болезненность в целом по республике – $2,5^{0/0000}$ у мужчин – $3,1^{0/0000}$ и у женщин – $1,9^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 17 больных (14 мужчин и 3 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности в целом составил $0,2^{0/0000}$ у мужчин – $0,3^{0/0000}$ у женщин – $0,05^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,1^{0/0000}$, $0,2^{0/0000}$, менее $0,01^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 16,1%, у мужчин – 17,4%, у женщин – 12,5%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком носоглотки выглядело следующим образом: 0,55 – среди всего населения, 0,67 – у мужчин, 0,30 – у женщин.

39. Гистологическая классификация

В табл. 11 представлены наиболее часто встречающиеся морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки:

Таблица 11

Классификация ВОЗ	Ранее используемая терминология
Тип 1: плоскоклеточная карцинома	Плоскоклеточная карцинома
Тип 2: неороговевающая карцинома:	Переходно-клеточная карцинома
без лимфоидной стромы	Промежуточно-клеточная карцинома
с лимфоидной стромой	Лимфоэпителиальная карцинома
Тип 3: недифференцированная карцинома:	Анапластическая карцинома:
без лимфоидной стромы	светлоклеточная карцинома
с лимфоидной стромой	лимфоэпителиальная карцинома (Шминке)

40. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

40.1. Анатомические области и части носоглотки.

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

40.1.2. Боковая стенка, включая ямку Розенмюллера (C11.2).

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

40.2. Т – первичная опухоль:

T1 – опухоль в пределах носоглотки;

T2 – опухоль распространяется в мягкие ткани верхней части ротоглотки и/или носовую ямку;

T2a – без распространения в окологлоточные структуры;

T2b – с распространением в окологлоточные структуры;

T3 – опухоль распространяется в кость и/или параназальные структуры;

T4 – опухоль распространяется в полость черепа с или без вовлечения черепных нервов, поражает подвисочную ямку, орбиту, гортаноглотку или жевательные мышцы.

40.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – односторонние метастазы до 6 см выше надключичной ямки;

N2 – двусторонние метастазы до 6 см выше надключичной ямки;

N3 – метастазы более 6 см и/или в надключичной ямке;

N3a – метастазы более 6 см;

N3b – метастазы в надключичной ямке.

40.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

40.5. Группировка по стадиям (табл. 12):

Таблица 12

I стадия	T1 N0 M0
IIA стадия	T2a N0 M0
IIB стадия	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
	T2b N1 M0
III стадия	T1 N2 M0
	T2a N2 M0
	T2b N2 M0
	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
IVA стадия	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M1
IVB стадия	Любая T N3 M0
IVC стадия	Любая T любая N M1

40.6. Резюме (табл. 13):

Таблица 13

	Носоглотка
T1	Поражена только носоглотка
T2	Опухоль прорастает в мягкие ткани
T2a	Ротоглотка / полость носа без прорастания в парафарингеальное пространство
T2b	Опухоль распространяется в парафарингеальное пространство
T3	Поражены костные структуры и/или придаточные пазухи носа
T4	Опухоль прорастает в полость черепа, черепные нервы, подвисочную ямку, гортаноглотку, глазницу, жевательные мышцы
N1	Метастаз (-ы) с одной стороны ≤ 6 см над надключичной ямкой
N2	Двусторонние метастазы ≤ 6 см над надключичной ямкой
N3a	Метастазы > 6 см
N3b	Метастазы в лимфатических узлах надключичной ямки

41. Диагностические мероприятия:

тщательный сбор анамнеза;
 пальпация шеи и подчелюстной области с обеих сторон;
 УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);
 ото-, фаринго- и задняя риноскопии (при необходимости после оттягивания мягкого неба);

биопсия опухоли носоглотки;
 тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного лимфоузла шеи;
 рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
 компьютерная томография органов грудной клетки и печени у больных с высоким риском легочных метастазов (T4 и/или N2–3);
 сканирование костей при T4 и/или N2–3;
 магнитно-резонансная томография с гадолинием от основания черепа, включая носоглотку до ключиц и/или компьютерная рентгенотомография с контрастированием;

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

41.1. Лабораторные исследования:

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

42. Общие принципы лечения

Лечение рака носоглотки лучевое и химиолучевое. Пациенты с T1 N0 M0 и T2a N0 M0 могут быть излечены применением только лучевой терапии. В остальных случаях используется химиолучевое лечение. У отдельных групп больных целесообразна адьювантная химиотерапия.

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).

42.1. Лучевая терапия.

Лучевая терапия в СОД 70–80 Гр (РОД 2 Гр) используется в качестве самостоятельного метода при лечении рака носоглотки T1 N0 M0 и T2a N0 M0. Одновременно с первичным опухолевым очагом осуществляется двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов (уровень II, III, IV, V + заглоточные лимфатические узлы). При лечении более распространенных форм опухолей лучевая терапия используется в рамках химиолучевого лечения.

В случае недостаточной резорбции опухоли в носоглотке после 50–60 Гр наружное облучение может быть дополнено внутриволостной терапией (брахитерапией) до СОД экв. 80 Гр.

43. Лечение в зависимости от стадии

43.1. I–IIA стадии (T1 N0 M0; T2a N0 M0).

Дистанционная или сочетанная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70–80 Гр + профилактическое двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 50–60 Гр.

43.2. IIB–IVA и B стадия (T1 N1–3 M0; T2в–T4 N0–3 M0).

Химиолучевая терапия + адьювантная химиотерапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии по радикальной программе. Первичный опухолевый очаг облучается в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр), регионарные лимфатические узлы – в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр), при больших или множественных регионарных метастазах – СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

После завершения лечения проводится три курса адьювантной полихимиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день; флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни. Интервал между курсами – 4 недели.

При неполной регрессии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная диссекция.

43.3. IVC стадия (любая T любая N M1).

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.

44. Схемы химиотерапии

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

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

Интервал между курсами – 4 недели.

44.2. Доксорубицин 40 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
 циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
 винкристин 2 мг внутривенно струйно в 1-й день;
 цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин
 с пред- и постгидратацией в 4-й день;
 преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 5-й дни.
 Интервал между курсами – 3–4 недели.

45. Лечение рецидива заболевания

При местном рецидиве опухоли может быть рассмотрен вопрос о проведении повторного облучения носоглотки с использованием дистанционной лучевой терапии.

46. Режим наблюдения:

диспансерное наблюдение за излеченными больными:
 первый год – каждые 3 месяца;
 второй год – каждые 4 месяца;
 с третьего по пятый год – каждые 6 месяцев;
 после пяти лет – каждые 12 месяцев.

47. Объем обследования:

пальпация подчелюстной области и шеи;
 орофарингоскопия;
 передняя и задняя риноскопия;
 УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);
 эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);
 рентгенологическое исследование органов грудной клетки (каждые 6 месяцев);
 уровень ТТГ каждые 12 месяцев (после облучения шеи).

Глава 4.3

Злокачественные опухоли гортаноглотки (С12, С13)

Второй локализацией по частоте возникновения опухолей в глотке является гортаноглотка. Верхняя граница гортаноглотки – линия нижней границы ротоглотки на уровне большого рожка подъязычной кости и верхнего края свободной части надгортанника, перпендикулярная к задней стенке глотки, нижняя – 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 преобладающие формы опухоли – разновидности плоскоклеточного рака. Неэпителиальные опухоли наблюдаются в 2–3% случаев. Болеют преимущественно мужчины 40–60 лет. Факторы риска для этих новообразований, как и при опухолях гортани, – курение и злоупотребление алкоголем.

За последние десять лет количество ежегодно регистрируемых случаев злокачественных новообразований гортаноглотки в Беларуси увеличилось с 168 в 2001 г. до 227 – в 2010 г. (в 1,4 раза).

Из вновь заболевших злокачественными опухолями этой локализации в 2010 г. 217 случаев пришлось на мужчин, 10 – на женщин. У 5 больных раком гортаноглотки (2,2%) установлена I стадия заболевания, у 23(10,1%) – II, у 129 (56,8%) – III, у 70 (30,8%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями гортаноглотки для всего населения республики составил $2,3^{0}/_{0000}$ для мужчин – $4,8^{0}/_{0000}$, для женщин – $0,2^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $1,6^{0}/_{0000}$, $3,7^{0}/_{0000}$, менее $0,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 474 больных (461 мужчина и 13 женщин). Болезненность в целом по республике – $4,9^{0}/_{0000}$ у мужчин – $10,3^{0}/_{0000}$ и у женщин – $0,3^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 160 больных раком гортаноглотки (155 мужчин и 5 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности для всего населения – $1,7^{0}/_{0000}$, среди мужчин – $3,4^{0}/_{0000}$ и среди женщин – $0,05^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $1,1^{0}/_{0000}$, $2,5^{0}/_{0000}$, менее $0,04^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 48,6%, у мужчин – 48,5%, у женщин – 50,0%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком гортаноглотки составило 0,70 для всего населения, 0,71 – у мужчин, 0,50 – у женщин.

48. Классификация TNM

48.1. Анатомические области и части гортаноглотки.

48.1.1. 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.

48.1.2. 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.

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

48.2. 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 без фиксации половины гортани, или превышает 2 см;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении или с фиксацией половины гортани;

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

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

48.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – односторонние метастазы до 6 см выше надключичной ямки;

N2 – двусторонние метастазы до 6 см выше надключичной ямки;

N3 – метастазы более 6 см или в надключичной ямке;

N3a – метастазы более 6 см;

N3b – метастазы в надключичной ямке.

48.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

48.5. Группировка по стадиям (табл. 14):

Таблица 14

I стадия	T1 N0 M0
II стадия	T2 N0 M0
III стадия	T3 N0 M0
	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
IVA стадия	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
	T4a N0 M0
	T4a N1 M0
	T4a N2 M0
IVB стадия	T4b любая N M0
	Любая T N3 M0
IVC стадия	Любая T любая N M1

49. Диагностические мероприятия:

пальпация лимфатических узлов подчелюстной области и шеи с двух сторон;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

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;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки или компьютерная рентгеномография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

компьютерная рентгеномография с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ (особенно рекомендуется пациентам с регионарными метастазами);

эзофагоскопия;

гастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

49.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

50. Общие принципы лечения

Ранние стадии рака гортаноглотки (T1 N0–1, небольшие T2 N0) могут быть излечены с помощью дистанционной лучевой терапии или хирургического метода. В большинстве случаев используется комбинированное лечение, в том числе с применением неoadъювантной химиотерапии или одновременной лучевой терапии и химиотерапии. Учитывая склонность рака гортаноглотки к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы, во всех случаях рекомендуется осуществлять профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов (II, III, IV и при распространении опухоли на пищевод – VI уровень) или выполнять превентивные селективные лимфодиссекции. При наличии метастазов (N2–3) облучаются II, III, IV, V, заглоточные лимфатические узлы, при распространении опухоли на пищевод – VI уровень.

51. Лечение рака гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания

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

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

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастазов.

51.1.2. Частичная ларингофарингоэктомиа + 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, экстракапсулярном распространении метастазов проводится послеоперационная химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

51.2. III–IV стадии (T1 N2–3 M0, T2–3 любая N M0) – потенциально нуждающиеся в ларингэктомии.

51.2.1. Два курса неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день; флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни.

51.2.1.1. При полной регрессии первичного опухолевого очага 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 несмещаемые 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 больных с изначальными N2–3.

51.2.1.2. 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 химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

51.2.1.3. При регрессии первичного опухолевого очага более 50% проводится еще один курс неоадьювантной химиотерапии:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день; флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 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 несмещаемые 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 больных 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 химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

51.2.2. Ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция (N0), или радикальная шейная лимфодиссекция (N+):

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 опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, периневральной / лимфатической / сосудистой инвазии проводится послеоперационная химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

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

51.2.3. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией: цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

Большие ограниченно смещаемые или несмещаемые метастазы облучаются СОД 70 Гр (РОД 2 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 больных с изначальными N2–3;

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

51.2. IV стадия – T4 любая N M0.

51.2.1. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге + радикальная или селективная (профилактическая) шейная лимфодиссекция + одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на интактные регионарные лимфатические узлы. При экстракапсулярном распространении

метастазов (-а) регионарные лимфатические узлы облучаются в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

51.2.2. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах:

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

Лечение нерезектабельных опухолей – химиолучевое и лучевое.

52. Режим наблюдения:

в течение первого года после завершения лечения – ежемесячно;

в течение второго года – каждые 4 месяца;

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

после пяти лет – один раз каждые 12 месяцев.

53. Объем обследования:

пальпация подчелюстной области и шеи;

орофарингоскопия, ларингоскопия;

передняя и задняя риноскопия;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (каждые 6–12 месяцев);

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

ГЛАВА 5

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ (С31.0, 1)

Злокачественные новообразования носа и придаточных пазух в Беларуси составляют 1,8% всех новообразований головы и шеи. Преимущественный возраст заболевших – 50–70 лет. Злокачественные опухоли чаще всего развиваются в верхнечелюстной пазухе (60–65%), клетках решетчатого лабиринта (10–20%) и полости носа (12–20%). Злокачественные опухоли лобных пазух наблюдаются в 2–3% случаев, основной пазухи – в 0,5–1%.

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 придаточных пазух лимфогенные регионарные метастазы развиваются в среднем у 10–20% больных. При T1 и T2 лимфогенные метастазы встречаются крайне редко. Частота отдаленного метастазирования зависит от гистологической формы и локализации опухоли. В целом отдаленные метастазы наблюдаются у 10–25% больных.

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

В последние 10 лет в Республике Беларусь ежегодно регистрировалось около 60 случаев злокачественных опухолей носа и придаточных пазух. Среди вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2010 г. 36 случаев заболевания пришлось на мужское население и 27 на женское. У 4 больных (6,3%) установлена I стадия заболевания, у 13 (20,6%) – II, у 21 (33,3%) – III, у 23 (36,5%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения составил $0,7^{0/0000}$, для мужчин – $0,8^{0/0000}$, для женщин – $0,5^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,4^{0/0000}$, $0,6^{0/0000}$, $0,3^{0/0000}$ соответственно. На конец года в онкологических учреждениях республики состоял на учете 331 больной (178 мужчин и 153 женщины). Болезненность в целом составила $3,5^{0/0000}$ у мужчин – $3,9^{0/0000}$ и у женщин – $3,0^{0/0000}$.

В 2010 г. умер 51 больной (36 мужчин и 15 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $0,5^{0/0000}$ у мужчин – $0,8^{0/0000}$ у женщин – $0,3^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,3^{0/0000}$, $0,6^{0/0000}$, $0,1^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 40,5%, у мужчин – 42,9%, у женщин – 33,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,81 – среди всего населения, 1,00 – у мужчин, 0,56 – у женщин.

54. Гистологическая классификация

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

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

55. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

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

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

55.1.1. Полость носа (C30.0):

перегородка;

дно;

боковая стенка;

преддверие.

55.1.2. Верхнечелюстная пазуха (C31.0).

55.1.3. Пазуха решетчатой кости (C31.1).

55.1.4. Лобная пазуха (C31.2).

55.1.5. Пазуха основной кости (C31.3).

55.2. Т – первичная опухоль.

55.2.1. 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;

T3 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: подкожная клетчатка щеки, задняя стенка верхнечелюстной пазухи, 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, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме места разделения тройничного нерва V2, носоглотку, скат.

55.2.2. 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 назозтмоидального 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.

55.3. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для носа и придаточных пазух являются подчелюстные, подбородочные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

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;

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;

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

55.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

55.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

55.6. Гистопатологическая дифференцировка G:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

55.7. Группировка по стадиям (табл. 15):

Таблица 15

I стадия	T1 N0 M0
II стадия	T2 N0 M0
III стадия	T3 N0 M0
	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
IVA стадия	T1 N2 M0
	T2 N2 M0

	T3 N2 M0
	T4a N0 M0
	T4a N1 M0
	T4a N2 M0
IVB стадия	T4b любая N M0
	Любая T N3 M0
IVC стадия	Любая T любая N M1

55.8. Резюме (табл. 16):

Таблица 16

Полость носа и придаточные пазухи носа	
	Верхнечелюстная пазуха
T1	Поражена только слизистая оболочка
T2	Эрозия / деструкция кости, твердое небо, средний носовой ход
	Все локализации
N1	Односторонний одиночный метастаз ≤ 3 см
N2a	Одиночный метастаз на стороне поражения > 3 см (до 6 см)
N2b	Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения < 6 см
N2c	Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны < 6 см
N3	Метастазы в лимфатических узлах > 6 см

56. Диагностические мероприятия:

- тщательный сбор анамнеза;
- передняя и задняя риноскопии, орофарингоскопия, ларингоскопия, рино-синусоскопия (при наличии оборудования);
- пальпация мягких тканей щеки, верхней челюсти твердого неба;
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон;
- УЗИ шеи (при подозрении на наличие клинически неопределяемых метастазов);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- обзорная рентгенография придаточных пазух носа (при обнаружении затемнения полости, разрушения кости и др. проводится углубленное исследование);
- компьютерная томография придаточных пазух носа (предпочтительно с контрастированием) и/или магнитно-резонансная томография;
- морфологическая верификация опухоли с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (при отсутствии видимой части опухоли необходимо вскрытие пазухи для ее осмотра и взятия биопсии);
- цитологическая верификация опухоли (пункция верхнечелюстной пазухи с цитологическим исследованием пунктата или промывной жидкости) и тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных шейных лимфатических узлов;
- эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);
- ЭКГ;
- Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

56.1. Лабораторные исследования:

- группа крови и резус-фактор;
- серореакция на сифилис;

общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);
 клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

57. Общие принципы лечения

Основной метод лечения больных злокачественными новообразованиями данной локализации – 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 флуороурацилом. При лечении эстезионейробластомы хороший эффект оказывает комбинация цисплатина с эпопозидом.

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

57.1. Хирургический метод.

При удалении новообразований полости носа и придаточных пазух часто приходится прибегать к расширенным комбинированным операциям, вплоть до выполнения краниоорбитальных или краниофациальных резекций. В связи с уродующими последствиями хирургических вмешательств в план лечения необходимо включать экзопротезирование или пластическое устранение послеоперационных дефектов. Шейную лимфодиссекцию при опухолях данных локализаций выполняют исключительно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.

57.2. Лучевая терапия.

При лучевом или химиолучевом лечении на первичный опухолевый очаг и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 66–70 Гр, на неизменные регионарные лимфатические узлы – СОД 50–60 Гр.

При послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 60 Гр, на неизменные регионарные лимфатические узлы – СОД 50 Гр. Рекомендуемая разовая очаговая доза 2 Гр. Большие и множественные регионарные метастазы облучаются в СОД 66–70 Гр.

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

При поражении верхнечелюстной пазухи в зону облучения включается вся верхняя челюсть – верхняя граница поля проходит выше нижнеглазничного края, а при прорастании опухоли в орбиту в зону облучения включаются также нижние отделы орбиты или вся орбита. Нижняя граница поля устанавливается с учетом инвазии новообразования в сторону полости рта и щеки + 1 см клинически неизмененных тканей. Задняя граница бокового поля зависит от степени

распространения опухоли в область бугра челюсти и крылонебной ямки. Расположение медиальной границы переднего поля обусловлено распространением опухоли в полость носа и по твердому небу. Если опухоль не прорастает в полость носа и не распространяется до средней линии твердого неба, медиальная граница проходит по средней линии. Зоны регионарного метастазирования шеи облучаются с передних или переднезадних полей.

58. Лечение опухолей верхнечелюстной пазухи в зависимости от стадии

58.1. I–II стадии (T1, T2 N0 M0).

Радикальное хирургическое удаление опухоли:

при недифференцированной карциноме профилактически 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), на регионарные лимфатические узлы на стороне поражения – в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) или одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии 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 химио- и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии 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 аденокистой карциноме после полного удаления опухоли проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр).

58.2. III–IV стадия (T3 N0 M0, резектабельная T4 N0 M0).

Радикальное хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) + профилактическая лучевая терапия на шейные регионарные лимфатические узлы на стороне удаленной опухоли в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) (проводится при плоскоклеточной карциноме и недифференцированных опухолях).

При сомнении в возможности выполнить радикальное хирургическое вмешательство на первом этапе можно провести лучевую терапию в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) или одновременную химио- и лучевую терапию с последующим удалением резидуальной опухоли.

Одновременная химио- и лучевая терапия:

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

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

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:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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 одновременно химиотерапию и лучевую терапию (см. выше) с последующим удалением резидуальной опухоли + радикальную одно- или двустороннюю лимфодиссекцию (по показаниям).

Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

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

Паллиативное лучевое или химиолучевое лечение.

59. 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).

60. Лечение опухолей решетчатого лабиринта

60.1. T1–2.

60.1.1. Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии опухоли в крае отсечения или периневральной инвазии в послеоперационном периоде проводится одновременная химио- и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

60.1.2. Лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

60.2. T3–4.

60.2.1. Резектабельные.

Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии опухоли в крае отсечения или интракраниальном распространении в послеоперационном периоде проводится одновременная химио- и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

60.2.2. Нерезектабельные опухоли.

60.2.2.1. Одновременная химио- и лучевая терапия:
цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

60.2.2.2. Лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

61. Лечение больных после нерадикального удаления опухолей решетчатого лабиринта (диагноз злокачественной опухоли установлен по данным послеоперационного гистологического исследования)

61.1. При наличии резидуальной опухоли выполняется радикальное хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага (предпочтительный вариант). Возможно также проведение лучевого лечения или одновременной химио- и лучевой терапии:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на первичный опухолевый очаг в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

61.2. Если при клиническом и инструментальном обследовании резидуальная опухоль не выявляется, проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли по радикальной программе. В качестве варианта лечения возможно выполнение повторного хирургического вмешательства с последующей послеоперационной лучевой терапией.

62. Наблюдение

в течение первого года после завершения лечения – ежемесячно;

в течение второго года – каждые 4 месяца;

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

после пяти лет – один раз каждые 12 месяцев.

63. Объем обследования:

пальпаторное обследование шеи – при каждом посещении;

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

УЗИ шеи (при подозрении на наличие метастазов);

рентгеномография придаточных пазух и основания черепа (предпочтительно компьютерная рентгеномография и/или магнитно-резонансная томография);

УЗИ или КТ печени (при наличии жалоб);

сканирование костей (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование 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)

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 больных раком гортани синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей легких и пищевода.

Болеют преимущественно мужчины (94%) в возрасте 40–60 лет (86%). Несмотря на возможность визуальной диагностики рака гортани, большинство больных 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) и примерно в 5% в подсвязочном отделе. Более 50% больных раком надсвязочного отдела обращаются за помощью, уже имея клинически определяемые регионарные метастазы. Рак области голосовых связок метастазирует гораздо реже и позже.

Рак гортани в Беларуси занимает 1-е место среди новообразований головы и шеи, составляя 3,6% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями человека.

За последние 10 лет в республике число вновь заболевших раком гортани колебалось в пределах 590–640 случаев в год.

В 2010 г. в Беларуси заболело раком гортани 642 человека, подавляющее большинство мужчин – 625, и лишь 17 женщин. У 128 пациентов (19,9%) установлена I стадия заболевания, у 192 (29,9%) – II, у 250 (38,9%) – III, у 60 (9,3%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком гортани для всего населения республики составил $6,6^{0}/_{0000}$ для мужчин – $13,9^{0}/_{0000}$ для женщин – $0,3^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $4,6^{0}/_{0000}$, $10,6^{0}/_{0000}$, $0,2^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 3385 больных (3184 мужчины и 201 женщина). Болезненность в целом по республике – $35,0^{0}/_{0000}$ у мужчин – $70,6^{0}/_{0000}$ у женщин – $3,9^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 298 больных раком гортани (294 мужчины и 4 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике $3,1^{0}/_{0000}$ у мужчин – $6,5^{0}/_{0000}$ у женщин – $0,1^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $2,0^{0}/_{0000}$, $4,8^{0}/_{0000}$ и менее $0,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 23,8%, у мужчин – 24,1%, у женщин – 15,8%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком гортани выглядело следующим образом: 0,46 – среди всего населения, 0,47 – у мужчин, 0,24 – у женщин.

64. 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.

Рекомендуется следующая гистологическая классификация опухолей гортани (ВОЗ, 2005) (лимфомы и саркомы не включены):

- плоскоклеточный рак классический, неспецифический;
- плоскоклеточный рак, варианты;
- акантолитический;
- железисто-плоскоклеточный;
- базалоидный;
- папиллярный;
- веретенноклеточный;
- веррукозный;
- лимфоэпителиальный (неносоглоточный);
- нейроэндокринные карциномы;
- типичный карциноид (высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома);
- атипичный карциноид (умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома);
- мелкоклеточный нейроэндокринный рак (низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома);
- крупноклеточный нейроэндокринный рак (низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома);
- карциномы малых слюнных желез;
- аденокистозный рак;
- мукоэпидермоидный рак (высоко-, умеренно- и низкодифференцированный);
- меланома слизистых.

65. Классификация TNM

Классификация применима только для рака. Необходимо морфологическое подтверждение диагноза.

65.1. Анатомические области и части.

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

65.1.1. 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).

65.1.2. Область голосовых связок (C32.0):

истинные голосовые связки;

передняя комиссура;

задняя комиссура.

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

65.2. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

65.2.1. 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;

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

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

65.2.2. 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 нарушение подвижности голосовой связки, и/или за пределы голосовой щели, и/или с небольшой эрозией щитовидного хряща (например, внутренний кортикальный слой);

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки.

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 (подборочно-язычную, подъязычно-язычную, небо-язычную и шило-язычную), подподъязычные мышцы;

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

65.2.3. 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 (подборочно-язычную, подъязычно-язычную, небо-язычную, шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы;

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

65.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

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;

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;

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;

N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

Регионарными лимфатическими узлами гортани являются предгортанные, паратрахеальные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи.

65.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

65.5. 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 вышеуказанная система грейдирования, используют самостоятельные системы определения степени злокачественности.

При патоморфологическом исследовании необходимо отмечать:

- наличие периневральной инвазии (независимо от размера нерва);
- наличие экстранодального распространения метастазов опухоли (распространение за пределы капсулы узла).

65.6. Резюме (табл. 17):

Таблица 17

Надсвязочный отдел	
T1	Поражен один участок, подвижность гортани нормальная
T2	Поражена слизистая более чем одной смежной части надсвязочного или голосового отдела либо близлежащей области за пределами надсвязочного отдела без фиксации гортани
T3	Фиксация складок или распространение опухоли на позадичерпаловидную область, на ткани преднадгортанникового пространства или прорастание в щитовидный хрящ
T4a	Прорастание опухоли в щитовидный хрящ, трахею, мягкие ткани шеи (глубокие или наружные мышцы языка, подподъязычные мышцы, щитовидную железу, пищевод)
T4b	Прорастание опухоли в превертебральное пространство, структуры средостения, сонные артерии
Средний отдел	

Продолжение таблицы на с. 70

Начало таблицы на с. 69

T1	Опухоль ограничена голосовой (-ыми) складкой (-ами), подвижность нормальная:
T1a	одна складка
T1b	обе складки
T2	Поражены части над или под голосовыми складками, нарушена подвижность голосовых складок
T3	Фиксация голосовых складок, поражение окружающих голосовые складки частей гортани, изъязвление щитовидного хряща
T4a	Прорастание опухоли в щитовидный хрящ, трахею, мягкие ткани шеи (глубокие или наружные мышцы языка, подподъязычные мышцы, щитовидную железу, пищевод)
T4b	Прорастание в превертебральное пространство, структуры средостения, сонные артерии
	Подсвязочный отдел
T1	Опухоль ограничена областью ниже голосовых складок
T2	Опухоль распространяется на голосовую (-ые) связку (-и) при нормальной или ограниченной подвижности
T3	Фиксация складок
T4a	Прорастание в щитовидный хрящ, трахею, мягкие ткани шеи (глубокие или наружные мышцы языка, подподъязычные мышцы, щитовидную железу, пищевод)
T4b	Прорастание в превертебральное пространство, структуры средостения, сонные артерии
	Все локализации
N1	Одиночный метастаз на стороне поражения ≤ 3 см
N2a	Одиночный метастаз на стороне поражения > 3 см (до 6 см)
N2b	Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения < 6 см
N2c	Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны < 6 см
N3	Метастазы в лимфатических узлах > 6 см

65.7. Группировка по стадиям (табл. 18):

Таблица 18

I стадия	T1 N0 M0	IVA стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 N0 M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 N0 M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IVB стадия	T4b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IVC стадия	Любая T любая N M1

66. Диагностические мероприятия:

пальпация гортани лимфатических узлов подчелюстной области и шеи с двух сторон;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

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;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки или компьютерная рентгеномография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

компьютерная рентгеномография с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи (с толщиной срезов не более 0,8 см) или МРТ (рекомендуется);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

66.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

67. Общие принципы лечения

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

В настоящее время при распространенном раке гортани T3–4 лучевая терапия в качестве самостоятельного метода радикального лечения не применяется. Как правило, лучевая терапия используется в виде послеоперационного воздействия или в рамках одновременного химиотерапевтического и лучевого лечения, которое позволяет значительно повысить излеченность больных 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.

Реабилитация голосовой функции возможна у большинства больных раком гортани, даже после ее удаления (обучение псевдоголосу с использованием логопедических методов или трахеопищеводное шунтирование с установкой голосовых протезов).

67.1. Лучевая терапия.

Лучевое лечение больных опухолями гортани проводится, как правило, с боковых полей, обязательно включающих всю гортань и зоны регионарного метастазирования. Размеры боковых полей определяются анатомическими размерами шеи, пределами распространенности первичной опухоли, наличием, величиной и локализацией метастазов. Верхняя граница указанных полей проходит по краю нижней челюсти до сосцевидного отростка, нижняя – на уровне

ключицы, передняя – на 0,5 см дорсальнее передней поверхности шеи, задняя – по краю трапецевидной мышцы. В случае наличия метастазов в нижней трети шеи нижнюю границу поля необходимо опустить на 1 см ниже ключицы. Облучение осуществляется фотонным пучком на гамма-терапевтических аппаратах ^{60}Co (1,25 МВ) или на линейном ускорителе (4–8 МВ), а также электронным пучком (6–12 МэВ). Облучение проводится ежедневно с каждого поля. Разовая доза на очаг 2 Гр. У больных с опухолями голосовой складки T1 при отсутствии регионарных метастазов облучение осуществляется только на область гортани. При лечении по радикальной программе СОД составляет 70 Гр.

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

Наличие у больного 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.

67.2. Лечение метастазов рака гортани в лимфатических узлах шеи.

Наличие регионарных метастазов у больных раком гортани не препятствует консервативному лечению, так как 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 необходимости облучения лимфатических узлов нижних отделов шеи больным показано использование прямого поля с блоком. Нижний край прямого поля проходит на 1 см ниже нижнего края ключиц. При поражении надключичных лимфатических узлов должны облучаться лимфатические узлы верхнего средостения.

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 подчелюстной области). При распространении рака гортани на рото- или гортаноглотку в блок удаляемых тканей включается также клетчатка подбородочной и подчелюстной 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), так как возможна расширенная шейная лимфодиссекция с резекцией пораженного сегмента артерии с одномоментной пластикой.

68. Рак среднего отдела гортани

Большинство больных (85–95%) раком среднего отдела гортани I–II стадии могут быть излечены дистанционной лучевой терапией или частичной ларингоэктомией. При распространении небольшой опухоли на переднюю комиссуру определенные преимущества имеет хирургический метод. Профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов при T1–2 среднего отдела гортани нецелесообразно.

Лечение распространенных опухолей комбинированное. При этом преимущество отдается методам органосохраняющего лечения.

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

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

68.1.1. I–II стадии (T1–2 N0 M0).

68.1.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр).

68.1.1.2. 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).

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

68.1.2.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах:

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

68.1.2.2. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге + шейная лимфодиссекция ± одновременная химио- и лучевая терапия или лучевая терапия:

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

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

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

Послеоперационная одновременная химиотерапия и лучевая терапия проводится при наличии опухоли в крае отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, периневральной / лимфатической / сосудистой инвазии:

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

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

68.1.3. IV стадия (T4 любая N M0).

68.1.3.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах:

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

при неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли (ларингоэктомия) + 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 больных с изначальными N2–3.

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

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

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

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

68.2. Послеоперационная одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

69. Рак надсвязочного отдела

При лечении больных раком 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 всегда отдается лучевому методу.

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

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

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

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

69.1.1. I–II стадии (T1–2 N0 M0).

69.1.1.1. 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).

69.1.1.2. 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 химио- и лучевая терапия:

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

При одном метастазе (pN+), выявленном при морфологическом исследовании профилактически 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).

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

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

Послеоперационная одновременная химио- и 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+):

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

69.1.2.2. Одновременная химио- и лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах:

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

Хирургическое вмешательство выполняется при наличии резидуальной опухоли.

69.1.3. 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 химио- и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химио- и 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+):

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

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

69.1.4.1. 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):

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 больных с изначальными N2–3;

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

69.1.4.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или несмещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 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 больных с изначальными N2–3;

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

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

Послеоперационная одновременная химио- и лучевая терапия проводится при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза, множественных метастазах, периневральной / лимфатической / сосудистой инвазии:

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

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

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

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

Послеоперационная одновременная химио- и лучевая терапия проводится при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза, множественных метастазах, периневральной / лимфатической / сосудистой инвазии:

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риска проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на область регионарных лимфатических узлов.

69.1.5.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или несмещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 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 больных с изначальными N2–3;

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

69.1.6. 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 химио- и лучевая терапия:

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

70. Рак подскладочного отдела

Рак подскладочного отдела гортани характеризуется низкой чувствительностью к лучевому и лекарственному лечению. Поэтому при этих опухолях, 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.

71. Лечение рецидива заболевания

Лечение местных и регионарных рецидивов преимущественно хирургическое: от обычных и расширенных резекций до расширенных ларингоэктоми (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 у больного раком гортани единичных метастазов в легких и печени при излеченности первичной опухоли возможно рассмотрение вопроса об их удалении.

При нерезектабельных опухолях и отдаленных метастазах проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам. С этой целью может использоваться монокимиотерапия и комбинированная химиотерапия.

72. Схемы химиотерапии

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

флуороурацил 750–1000 мг/м²/сут. внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни (интервалы между курсами – 3–4 недели).

72.2. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 3-часовая инфузия в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день (интервалы между курсами – 4 недели).

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

73. Наблюдение, сроки и объем обследования:

в течение первого года после завершения лечения – ежемесячно;

в течение второго года – каждые 4 месяца;

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

после пяти лет – один раз каждые 12 месяцев.

73.1. Методы обследования:

пальпация шеи;

ларингоскопия;

передняя и задняя риноскопия;

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (каждые 12 месяцев);

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

ГЛАВА 7

РАК ПИЩЕВОДА (С15)

В течение последних десяти лет число ежегодно регистрируемых в Беларуси случаев заболевания раком пищевода возросло незначительно: с 2001 по 2010 гг. число вновь заболевших увеличилось в 1,1 раза – с 415 до 472.

Из вновь заболевших раком пищевода в 2010 г. 429 случаев зарегистрировано среди мужчин и 43 – среди женщин. У 16 больных (3,4%) установлена I стадия заболевания, у 144 (30,5%) – II, у 189 (40,0%) – III, у 105 (22,2%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком пищевода для всего населения республики составил $4,9^0/_{0000}$ для мужчин – $9,5^0/_{0000}$ для женщин – $0,8^0/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $3,2^0/_{0000}$, $7,3^0/_{0000}$, $0,4^0/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 658 больных раком пищевода (567 мужчин и 91 женщина). Болезненность в целом по республике – $6,8^0/_{0000}$ у мужчин – $12,6^0/_{0000}$ и у женщин – $1,8^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 346 пациентов, больных раком пищевода (314 мужчин и 32 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $3,6^0/_{0000}$ у мужчин – $7,0^0/_{0000}$ у женщин – $0,6^0/_{0000}$, а стандартизованный – $2,4^0/_{0000}$, $5,4^0/_{0000}$, $0,3^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 64,1%, у мужчин – 64,7%, у женщин – 58,7.

Соотношение смертности и заболеваемости раком пищевода выглядело следующим образом: 0,73 – среди всего населения, 0,73 – у мужчин, 0,74 – у женщин.

74. Гистологическая классификация (ВОЗ, 1981)

Основная морфологическая форма рака пищевода – плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) (95%), в 5% случаев наблюдается аденокарцинома, редко – мелкоклеточный рак.

Выделяются экзофитная, язвенно-инфильтративная и инфильтративная формы роста рака пищевода. Среди последних прогностически неблагоприятное значение имеют язвенно-инфильтративная и инфильтративно-стенозирующая.

Пути метастазирования рака пищевода – лимфогенный, гематогенный, имплантационный.

Чаще всего отдаленные метастазы выявляются в печени, легких, костях, головном мозгу и надпочечниках.

75. TNM-классификация рака пищевода (7-е изд., 2009)

75.1. Анатомические области.

75.1.1. Шейный отдел пищевода (С15.0): от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (вырезка грудины) (около 20 см от верхних резцов).

75.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (C15.1).

75.1.2.1. Верхняя грудная часть (C15.3): от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи (около 25 см от верхних резцов).

75.1.2.2. Средняя грудная часть (C15.4): проксимальная половина пищевода распространяется от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения (нижняя граница около 30 см от передних резцов).

75.1.2.3. Нижняя грудная часть (C15.5): дистальная половина пищевода около 10 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода (C15.2)) распространяется от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения (нижняя граница около 40 см от передних резцов).

75.2. Примечание: карциномы желудка, локализованные в кардиальной части, могут вовлекать в процесс дистальную часть пищевода так же, как первичные опухоли пищевода могут вовлекать кардиальную часть желудка. Для опухолей, расцененных как гастроэзофагеальные, при дифференциальной диагностике между раком желудка и пищевода могут быть применены следующие положения:

75.2.1. Если более 50% опухоли вовлекает в себя пищевод, опухоль классифицируется как пищеводная, если менее 50% – как исходящая из желудка.

75.2.2. Если опухоль одинаково расположена выше и ниже гастроэзофагеального соединения либо определена как находящаяся на уровне соединения, то плоскоклеточный рак, мелкоклеточный и недифференцированные опухоли классифицируются как исходящие из пищевода, а аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак – из желудка.

75.3. Регионарные лимфатические узлы.

75.3.1. Регионарными лимфатическими узлами являются:

75.3.1.1. Шейный отдел пищевода:

скаленные;
внутренние яремные;
верхние и нижние шейные;
шейные околопищеводные;
надключичные.

75.3.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (верхний, средний и нижний):

верхние околопищеводные (выше v. azygos);
бифуркационные;
нижние околопищеводные (ниже v. azygos);
медиастинальные;
перигастральные, исключая чревные.

7.3.2. Для грудного отдела пищевода пораженные шейные лимфатические узлы расцениваются как отдаленные метастазы. Для шейного отдела пищевода метастазы в медиастинальных лимфоузлах и лимфоузлах брюшной полости расцениваются как отдаленные.

75.3.3. Поражение чревных лимфоузлов трактуется как отдаленные метастазы вне зависимости от локализации карциномы в пищеводе.

76. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

76.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (рак in situ);

T1 – опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода;

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода;

T3 – опухоль инфильтрирует слои стенки пищевода, включая адвентицию;

T4a – резектабельная опухоль с распространением на такие соседние структуры средостения, как плевра, перикард и диафрагма;

T4b – нерезектабельная опухоль с инвазией в аорту, позвоночник, трахею.

76.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение от 1 до 2 регионарных лимфатических узлов;

N2 – имеется поражение от 3 до 6 регионарных лимфатических узлов;

N3 – имеется поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов.

76.3. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

77. Патогистологическая классификация pTNM

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

78. Группировка по стадиям (табл. 19, 20)

Таблица 19

Для плоскоклеточного рака

Стадия	T	N	M	G	Локализация
0	is	0	0	1	Любая
IA	1	0	0	1	Любая
IB	1	0	0	2–3	Любая
IB	2–3	0	0	1	Нижнегрудной отдел
IIA	2–3	0	0	1	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIA	2–3	0	0	2–3	Нижнегрудной отдел
IIB	2–3	0	0	2–3	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIB	1–2	1	0	Любая	Любая
IIIA	1–2	2	0	Любая	Любая
IIIA	3	1	0	Любая	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая	Любая
IIIB	3	2	0	Любая	Любая
IIIC	4a	1–2	0	Любая	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая	Любая

Таблица 20
Для аденокарциномы

Стадия	T	N	M	G
0	is	0	0	1
IA	1	0	0	1–2
IB	1	0	0	3
IB	2	0	0	1–2
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Любая
IIB	1–2	1	0	Любая
IIIA	1–2	2	0	Любая
IIIA	3	1	0	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая
IIIB	3	2	0	Любая
IIIC	4a	1–2	0	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая

79. Диагностические мероприятия

79.1. Стандартное обследование больного раком пищевода включает:

физикальное обследование;

лабораторные исследования: группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, глюкоза, ионы K, Na, Ca, Cl, трансаминазы), коагулограмма;

рентгенологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и органов грудной клетки;

фиброэзофагогастроскопия с биопсией опухоли;

фибробронхоскопия при локализации опухоли в шейном, верхнегрудном и среднегрудном отделах пищевода с биопсией в случае опухолевого поражения трахеобронхиального дерева;

цитологическое и гистологическое исследование материала, взятого при эзофаго- и бронхоскопии;

компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (при подозрении на инвазию в крупные сосуды средостения выполняется КТ с контрастированием сосудов);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

исследование функции внешнего дыхания, ЭКГ.

79.2. По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса выполняются МРТ, торакаскопия, медиастиноскопия, лапароскопия, транспищеводная эндоскопическая ультрасонография с определением степени инвазии опухоли (T) и состояния регионарных медиастинальных лимфатических узлов (N), биопсия надключичных лимфоузлов, колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости и головного мозга, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение диагностической торакотомии и/или лапаротомии.

80. Основные принципы лечения

Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с двухзональной или трехзональной регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным раком пищевода.

Паллиативные операции играют также важную роль в системе оказания помощи этой категории больных, обеспечивают устранение дисфагии как наиболее существенного проявления заболевания.

В выборе локального метода лечения первостепенное значение имеет локализация опухоли.

Проведение пред- и послеоперационной лучевой терапии не улучшает результаты радикального хирургического лечения.

Послеоперационная лучевая терапия в СОД 50 Гр при сочетании с полихимиотерапией применяется только в случае нерадикального удаления опухоли. Химиолучевое лечение имеет самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению и отказе больного от оперативного вмешательства (см. раздел химиолучевое лечение).

Лучевое (химиолучевое) либо лекарственное противоопухолевое лечение у больных с наличием отдаленных метастазов (M1) проводится при общем состоянии больного по шкале Карновского $> 60\%$ (шкала ECOG = < 2). При общем состоянии, не соответствующем этим критериям, проведение специального противоопухолевого лечения не показано.

При локализации опухоли в шейном отделе пищевода предпочтительна химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения.

Паллиативные операции (наложение гастростомы или еюностомы) выполняются по жизненным показаниям в случае нерезектабельности опухолевого процесса, при наличии отдаленных метастазов, неэффективности химиолучевого лечения, кахексии и развитии пищеводных фистул.

С целью устранения дисфагии и злокачественных фистул пищевода может быть применено стентирование.

В качестве паллиативного метода лечения для реканализации просвета пищевода может быть использована фотодинамическая терапия и лазерная деструкция.

80.1. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение предполагает резекцию или экстирпацию пищевода с отступлением от краев опухоли более 5 см и обязательным выполнением двухзональной регионарной лимфодиссекции (должно быть удалено не менее 15 лимфатических узлов).

Объем оперативного вмешательства определяется локализацией и распространенностью опухолевого поражения и включает:

субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой абдоминалоторакальным доступом с внутривисцеральным анастомозом;

экстирпацию пищевода торакоабдоиноцервикальным доступом с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой или эзофагоколопластикой с анастомозом на шее.

При поражении внутригрудного отдела пищевода показано выполнение двухзональной регионарной лимфодиссекции: удаление регионарных

медиастинальных и абдоминальных лимфоузлов. В случае шейного доступа для формирования пищевода анастомоза возможно выполнение трехзональной регионарной лимфодиссекции с двусторонним удалением шейно-надключичных лимфоузлов.

При комбинированной экстирпации пищевода с резекцией трахеи, главных бронхов, аорты и других жизненно важных структур возможна отсроченная пластика пищевода после формирования эзофаго- и гастростомы (или еюностомы).

80.1.1. Противопоказания для хирургического лечения:

- сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность II степени и выше;
- активная форма туберкулеза легких и других органов;
- нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающийся органической неврологической симптоматикой;
- острые тромбозы любой локализации;
- почечная и печеночная недостаточность;
- сурдомутизм и шизофрения;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- асцит и плеврит;
- дефицит массы тела более 30%;
- документированный отказ больного от предлагаемых вариантов лечения.

80.2. Курсы полихимиотерапии.

80.2.1. Использование цисплатина и флуороурацила в лечении больных раком пищевода считается наиболее эффективной схемой полихимиотерапии:

- цисплатин 75–100 мг/м² внутривенно в 1-й день;
 - флуороурацил 1000 мг/м² (750 мг/м²) внутривенно в 1–4-й дни.
- Проводится 4 курса с интервалом в 28 дней.

80.2.2. Возможно применение этой схемы в альтернирующем режиме в сочетании с другой комбинацией препаратов.

80.2.2.1. Комбинация А:

- цисплатин 75–100 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- флуороурацил 1000 мг/м² (750 мг/м²) внутривенно в 1–4-й дни.

80.2.2.2. Комбинация В:

- винорельбин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 5-й дни;
 - цисплатин 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.
- Проводится 4 чередующихся (А–В–А–В) курса с интервалом в 28 дней.

80.3. Адьювантная полихимиотерапия.

Больным раком пищевода после хирургического лечения (R0) при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (pN1–3) при общем состоянии по шкале Карновского > 60% (шкала ECOG = < 2) рекомендовано проведение 4 курсов полихимиотерапии с трехнедельными интервалами по схеме «цисплатин + флуороурацил» и «цисплатин + винорельбин» в альтернирующем режиме.

80.4. Химиолучевая и лучевая терапия.

Химиолучевое лечение включает проведение дистанционной лучевой терапии непрерывным курсом при фракционировании РОД 1,8 Гр (СОД 50,4 Гр) либо РОД 2 Гр (СОД 50 Гр) совместно с химиотерапией (см. раздел «Химиотерапия»). Химиотерапия начинается за день до начала лучевой терапии либо в один день с лучевой терапией. В последнем случае в 1-й день лучевая терапия проводится после проведения постгидратации цисплатина. На время проведения сеанса лучевой терапии введение флуороурацила прерывается. Рекомендуются проведение четырех курсов.

При невозможности проведения полихимиотерапии следует рассмотреть возможность использования сенсibiliзирующих доз цисплатина 30 мг 1 раз в неделю при обычном фракционировании дозы.

После завершения химиолучевого лечения рассматривается возможность проведения курсов полихимиотерапии.

80.5. Противопоказания ко всем видам лучевого лечения:

- наличие фистулы;
- распад опухоли с кровотечением;
- прорастание всех слоев стенки трахеи, главных бронхов и аорты;
- активная форма туберкулеза легких;
- анемия (Hb < 80 г/л), лейкопения (Л < 2,0 × 10,9 л), тромбоцитопения (Тр < 75 × 10,9 л);
- перенесенный инфаркт миокарда и инсульт (по решению консилиума);
- психические расстройства в период обострения;
- некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее (шкала ECOG > 2).

80.5. Противопоказания к брахитерапии:

- протяженность опухоли по пищеводу более 10 см;
- наличие отдаленных метастазов;
- прорастание опухолью всех слоев трахеи и главных бронхов.

80.6. Дистанционная лучевая терапия в качестве компонента радикального противоопухолевого лечения проводится при возможности в режиме конформного облучения с использованием объемного (3D) планирования.

80.6.1. Основные принципы проведения такого метода лучевого лечения.

80.6.1.1. В объем определяемого опухолевого поражения (GTV) включается первичный опухолевый очаг и пораженные регионарные лимфоузлы (N+).

80.6.1.2. В клинический объем облучения (CTV) включается GTV и зоны возможного регионарного метастазирования, определяемые в зависимости от локализации первичной опухоли.

80.6.1.3. В планируемый объем облучения (PTV) к GTV добавляется по 5 см по длине пищевода от первичной опухоли в краниальном и каудальном направлениях, а также по 1,5–2 см в радиальных. В случае поражения регионарных лимфатических узлов к каждому из них добавляется зона (PTV) в 1,5 см во всех направлениях.

80.6.2. Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:

- печень – доза облучения 60% органа должна быть < 30 Гр;
- почки – доза облучения 2/3 каждого органа должна быть < 20 Гр;
- спинной мозг – максимальная доза в любой точке органа должна быть < 45 Гр;
- сердце – доза облучения 1/3 органа должна быть < 50 Гр при минимально возможной лучевой нагрузке на левый желудочек.

80.6.3. При проведении непрерывного курса лучевой терапии как единственного метода лечения используется РОД 1,8 Гр с подведением СОД 68,4 Гр либо РОД 2 Гр до СОД 64–66 Гр.

80.6.4. При проведении паллиативного лечения возможно проведение расщепленного курса лучевой терапии (2D) в режиме динамического фракционирования: на 1-м этапе подводится РОД 4 Гр до СОД 20–28 Гр, затем после 2–3-недельного перерыва осуществляется 2-й этап лучевой терапии в РОД 2 Гр

и СОД 30–40 Гр. При использовании РОД 4 Гр желательно делить ее на 2 фракции по 2 Гр каждая и подводить с интервалом в 6 часов.

80.6.5. При отсутствии противопоказаний к проведению брахитерапии может проводиться курс сочетанной лучевой терапии:

I этап – дистанционная лучевая терапия в дозе СОД 50 Гр по 2 Гр 5 раз в неделю непрерывным курсом в течение 5 недель;

II этап – брахитерапия через 2–3 недели после дистанционной лучевой терапии в 3 сеанса по 5 Гр с интервалом 7 дней. Точка расчета на 1 см от центра радиоактивного источника.

80.6.6. Брахитерапия (1 фракция 12 Гр) может быть предложена как альтернативный вариант коррекции дисфагии, сопровождающийся меньшим количеством осложнений в сравнении со стентированием.

80.6.7. При местно-распространенном раке пищевода (T4a–T4b), подтвержденном данными МСКТ и/или МРТ, бронхоскопией, во время пробной торакотомии или диагностической торакоскопии, показано проведение неоадьювантного химиолучевого лечения. Проводится два курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин + флуороурацил» в начале и конце лучевой терапии в СОД 40 Гр в режиме обычного фракционирования (РОД 1,8–2 Гр). Через 3 недели оценивается эффект проведенного лечения. При резорбции опухоли более 50%, отсутствии признаков прогрессирования заболевания возможно выполнение резекции пищевода. В противном случае продолжается химиолучевое лечение, которое при необходимости может быть дополнено паллиативным оперативным вмешательством.

81. Наблюдение и объем обследования

После лечения контроль за больными выполняется каждые три месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение последующих 2 лет и далее 1 раз в год.

При каждом контроле обязательно осуществляются клинический осмотр, общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки и рентгеноконтрастное исследование пищевода проводятся 1 раз в 6 месяцев первые 3 года, в последующем – 1 раз в 12 месяцев.

При соответствующих показаниях производится госпитализация больного, выполняются дополнительные исследования: эндоскопия, компьютерная томография, биопсия периферических лимфоузлов, радиоизотопное исследование.

82. Лечение рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса (табл. 21):

Таблица 21

TNM	Стандарт
	Шейный отдел пищевода
T0–4b N0–3 M0	Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия
T0–3 N0 M0	При локализации опухоли ниже 5 см от устья пищевода возможно выполнение экстирпации пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой или эзофагоколопластикой цервикоабдоминалотрансхиатальным доступом с анастомозом на шее

Верхнегрудной отдел пищевода	
T0-3 N0-3 M0	Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой или эзофагоколопластикой торакоабдоминоцервикальным доступом с анастомозом на шее, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции; адъювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода	
T0-3 N0-3 M0	Субтотальная резекция пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой абдоминоторакальным доступом с внутривисцеральным анастомозом, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции; адъювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
Для всех отделов пищевода	
T0-4b N0-3 M1	Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, брахитерапия с целью купирования дисфагии, наложение гастростомы или еюностомы, стентирование
T4a-b N0-3 M0	Химиолучевое лечение, неоадъювантная химиолучевая терапия + хирургическое лечение
Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к оперативному лечению для всех отделов пищевода	
T0-4b N0-3 M0	Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия

Примечание: при отказе от хирургического лечения следует отдавать предпочтение химиолучевому методу как наиболее эффективному.

ГЛАВА 8

РАК ЖЕЛУДКА (С16)

Наилучшие успехи отмечены при хирургическом лечении раннего рака желудка, когда опухоль ограничена слизистым и подслизистым слоями стенки желудка. Так, при поражении слизистой оболочки 5-летняя выживаемость составляет 85–92%, подслизистого слоя – 68–78%.

К наиболее прогностически неблагоприятным факторам большинство авторов относят прорастание опухоли всей стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, локализацию в проксимальном отделе желудка, инфильтративный тип роста и др.

Так, при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 34–62%, а при их наличии – 8–36%; при прорастании опухоли серозной оболочки – 10–39%; при локализации опухоли в дистальных отделах желудка – 39–61%, в проксимальном – 23–42%, а при тотальном поражении – 15%.

В целом после потенциально радикальных операций у 16–80% пациентов развиваются изолированные рецидивы или рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами. По данным клинико-инструментального исследования местно-регионарные рецидивы диагностируются у 16–25% больных, по данным повторных оперативных вмешательств – у 5–54%, по секционным находкам – у 68–80%.

В последние десять лет в Республике Беларусь наблюдалось постепенное снижение ежегодного регистрируемых случаев заболевания раком желудка с 3577 в 2001 г. до 3147 в 2010 г. (в 1,1 раза).

Из вновь заболевших раком этой локализации в 2010 г. 1804 случая было зарегистрировано среди мужчин и 1343 – среди женщин. У 474 больных раком желудка (15,1%) установлена I стадия заболевания, у 757 (24,1%) – II, у 806 (25,6%) – III, у 957 (30,4%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил $32,6^{0}/_{0000}$ для мужчин – $40,0^{0}/_{0000}$, для женщин – $26,0^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $19,0^{0}/_{0000}$, $29,7^{0}/_{0000}$, $12,4^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 12 369 пациентов раком желудка (6510 мужчин и 5859 женщин). Болезненность в целом по республике – $128,0^{0}/_{0000}$ у мужчин – $144,4^{0}/_{0000}$ и у женщин – $113,6^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 2233 пациента раком желудка (1307 мужчин и 926 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $23,1^{0}/_{0000}$ у мужчин – $29,0^{0}/_{0000}$ у женщин – $18,0^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $13,5^{0}/_{0000}$, $21,5^{0}/_{0000}$, $8,5^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 50,7%, у мужчин – 51,6%, у женщин – 49,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком желудка выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,72 – у мужчин, 0,69 – у женщин.

83. Международная гистологическая классификация рака желудка:

аденокарцинома:

кишечный тип;

диффузный тип;

папиллярная аденокарцинома;

тубулярная аденокарцинома;

муцинозная аденокарцинома;

перстневидно-клеточный рак;

аденоплоскоклеточный рак;

плоскоклеточный рак;

мелкоклеточный рак;

недифференцированный рак;

другие формы рака.

83.1. Макроскопическая классификация рака желудка по Borrmann:

1 тип – грибовидный или полиповидный;

2 тип – язвенный с четко очерченными краями;

3 тип – язвенно-инфильтративный;

4 тип – диффузно-инфильтративный (Linitis plastica);

5 тип – неклассифицируемые опухоли.

83.2. Макроскопические типы раннего рака желудка:

I тип – возвышенный (высота опухоли больше толщины слизистой оболочки);

II тип – поверхностный;

Ia – приподнятый;

Ib – плоский;

Ic – углубленный;

III тип – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

84. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

84.1. Правила классификации.

Классификация применима только для рака желудка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, эпицентр которой находится в 5 см от кардиоэзофагеального перехода и распространяется также на пищевод, распределяется согласно классификации рака пищевода. Все другие опухоли с эпицентром в желудке, расположенном на расстоянии больше 5 см от пищеводно-желудочного соединения или в пределах 5 см от пищеводно-желудочного соединения без распространения на пищевод, классифицируются как рак желудка.

84.2. Процедурами оценки категорий T, N и M являются физикальное обследование, методы визуализации, эндоскопия и/или интраоперационное исследование.

84.3. Анатомические части:

дно (C16.1);

тело (C16.2);

антральный (C16.3) и пилорический (C16.4) отделы.

84.4. Регионарные лимфатические узлы (рис. 2).

Регионарные лимфоузлы для рака желудка – перигастральные узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) или большой (2, 4а, 4б, 6) кривизны, вдоль левой

желудочной (7), общей печеночной (8), селезеночной (10, 11) и чревной (9) артерий, а также гепатодуоденальные узлы (12).

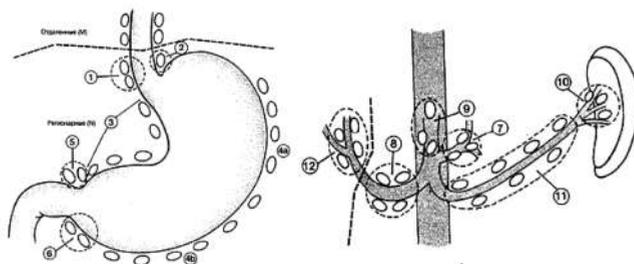


Рис. 2. Регионарные лимфатические узлы

Поражение других внутрибрюшинных лимфоузлов, например ретропанкреатических и парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

84.4. Клиническая классификация TNM.

84.4.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – карцинома in situ: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки;

T1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой;

T1a – опухоль поражает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки;

T1b – опухоль поражает подслизистый слой;

T2 – опухоль поражает мышечную оболочку;

T3 – опухоль поражает субсерозный слой;

T4 – опухоль перфорирует серозную оболочку или поражает прилегающие структуры^{1,2,3};

T4a – опухоль прорастает в серозную оболочку;

T4b – опухоль распространяется на соседние структуры^{1,2,3}.

Примечания:

¹ Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

² Внутристеночное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей, включая желудок.

³ Опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки либо большой или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, классифицируется как T3.

84.4.2. N – регионарные узлы:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в 1–2 регионарных лимфоузлах;

N2 – метастазы в 3–6 регионарных лимфоузлах;

N3 – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах;
 N3a – метастазы в 7–15 регионарных лимфоузлах;
 N3b – метастазы в 16 или более регионарных лимфоузлах.

84.4.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Отдаленные метастазы включают диссеминацию по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные морфологически, и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

84.4.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 16 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 16, – случай классифицируется как pN0 (независимо от общего количества удаленного и исследованного).

84.4.5. Гистопатологическая дифференцировка G:

GX – степень дифференцировки не может быть оценена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированный рак.

84.4.6. Группировка по стадиям (табл. 22):

Таблица 22

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIВ	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIВ	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

84.4.7. Резюме (табл. 23):

Таблица 23

T1	Собственная пластина (T1a) или мышечная пластина слизистой оболочки (T1b)
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза
T4a	Перфорирует серозу
T4b	Прилегающие структуры
N1	1–2 узла
N2	3–6 узлов
N3a	7–15 узлов
N4b	16 и более узлов

85. Диагностические мероприятия

План обследования включает клинический осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты – К, Na, Ca, Cl)), коагулограмму по показаниям, функциональные тесты, сочетание которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультацию узких специалистов.

Также назначается фиброгастроскопия с множественной биопсией из опухоли и морфологическим исследованием биопсийного материала, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надпочечников (при подозрении на метастатическое поражение), проводится рентгенологическое исследование желудка и легких. При подозрении на распространенный опухолевый процесс выполняется КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) назначается с целью определения глубины инвазии, проксимальных и дистальных границ опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов. Наибольшее значение ЭУЗИ имеет при раннем раке желудка.

Лапароскопия показана для исключения диссеминации по брюшине. Обязательный элемент – цитологическое исследование смывов с брюшины.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, сцинтиграфия костей скелета, пункция патологических образований под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием.

86. Общие принципы лечения

Алгоритм лечения больных раком желудка (табл. 24):

Таблица 24

Ранний рак, Tis, T1a		Местно-распространенный рак, M0	Генерализованный рак IV, M1
cTis, T1a	cT1b	cT2–4N0,+	↓
↓	↓	↓	
Операция, D1	Операция, D2	Операция, D2	Паллиативные хирургические вмешательства
ЭРС		↓	
↓	↓		↓
Наблюдение			ХТ

Показанием к хирургическому лечению рака желудка является установление диагноза операбельного рака желудка при отсутствии противопоказаний к операции.

Показания к эндоскопической резекции слизистой желудка следующие:

Tis, T1A;

размер опухоли до 2 см (I–IIa–b), до 1 см (IIc);

дифференцировка опухоли G1–2.

86.1. Основной метод лечения резектабельного рака желудка – хирургический.

Основными радикальными операциями при раке желудка являются субтотальная дистальная, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия.

Выбор объема оперативного вмешательства определяется локализацией опухоли, макроскопическим типом, а также гистологическим строением.

Главное условие радикальности операции заключается в удалении единым блоком пораженного опухолью желудка или соответствующей его части и регионарных лимфоузлов с окружающей их клетчаткой.

Объем лимфодиссекции: D2 – удаление лимфоузлов № 1–12 с клетчаточными пространствами гепатодуоденальной связки, вокруг чревной трифуркации, поверх поджелудочной железы по ходу селезеночной артерии. При лимфодиссекции в объеме D2 удаляется не менее 16 (оптимально 25) регионарных лимфоузлов; D1 – удаление перигастральных лимфоузлов (№ 1–6) в связочном аппарате желудка.

Для определения радикальности и адекватности операции служит морфологический контроль на отсутствие опухолевых клеток по линии пересечения органов (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки).

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка.

Показание к выполнению проксимальной субтотальной резекции желудка – наличие раннего рака желудка в его верхней трети без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный сегмент пищевода.

Во всех остальных случаях рака желудка показана гастрэктомия, что связано с биологическими особенностями распространения раковых клеток.

При экзофитной опухоли линия резекции желудка в проксимальном направлении должна пролегать в 5 см от видимой границы опухоли, а при эндофитной форме – в 8–10 см. Дистальная граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой границы опухоли.

Поскольку эндоскопическое и рентгенологическое определение границ опухоли с диффузно-инфильтративным типом роста затруднено, решение о выполнении субтотальной резекции желудка необходимо принимать с большой осторожностью и только на основании результатов клинико-инструментального исследования (фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование, эндосонография), а также интраоперационного морфологического исследования границ резекции.

При прорастании опухоли в соседние органы (селезенка, кишечник, печень, диафрагма, поджелудочная железа, надпочечник, почка, брюшная стенка и забрюшинное пространство) без признаков отдаленного метастазирования выполняют их удаление или резекцию единым блоком.

Следует по возможности избегать выполнения спленэктомии, поскольку принципиальное удаление селезенки как компонента расширенной лимфодиссекции не улучшает отдаленные результаты лечения и достоверно повышает частоту послеоперационных осложнений и летальности.

Показанием к спленэктомии являются прорастание опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки, интраоперационная травма.

86.2. Результаты лечения больных с IV стадией остаются крайне неудовлетворительными. Четких схем лечения нет.

86.2.1. Для ликвидации осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом, выполняют оперативные вмешательства с паллиативной целью. В зависимости от конкретной ситуации выполняют паллиативную резекцию желудка, обходной гастроэнтероанастомоз на длинной петле с межкишечным соустьем, гастро- или еюностому. Возможно выполнение различных вариантов эндоскопической реканализации (диатермокоагуляции, стентирование).

86.2.2. Стандартных схем химиотерапевтического лечения больных раком желудка IV стадии нет. В настоящее время наиболее часто используются комбинации на основе флуороурацила и цисплатина. Эффективность химиотерапевтического лечения больных распространенным раком желудка остается на низком уровне, в большинстве случаев отмечается частичная и непродолжительная ремиссия опухолевого процесса.

86.3. Лечебная тактика у больных с рецидивом рака желудка определяется распространенностью опухолевого процесса. В зависимости от ситуации выполняется радикальное или паллиативное хирургическое лечение. Возможно применение комбинированных методов лечения с использованием различных режимов и схем ионизирующего излучения, химиотерапии.

86.4. У пациентов с мелкоклеточным раком желудка хирургическое вмешательство выполняется при лечении локализованных стадий с адьювантными курсами (4–6) химиотерапии по схеме:

этопозид 120 мг/м² в вену в 1–3-й дни;

цисплатин 80 мг/м² в вену в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели. При генерализованных формах заболевания проводится химиотерапия.

86.5. Лечение по стадиям.

86.5.1. Стадии 0, IA.

Стандарт: хирургическое лечение – дистальная субтотальная резекция желудка; проксимальная субтотальная резекция (при наличии раннего рака в верхней трети желудка (T1) без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный участок пищевода).

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1.

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка. Показания к эндоскопической резекции слизистой желудка следующие:

Tis, T1A;

размер опухоли до 2 см (I–IIa–b), до 1 см (IIc);

дифференцировка опухоли G1–2.

86.5.2. Стадии IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB.

Стандарт: хирургическое лечение – дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D2.

86.5.3. Стадия IV.

Стандарт: различные варианты химиотерапии.

86.5.4. Рецидив:

операция (индивидуализировано): различные по объему паллиативные оперативные вмешательства; эндоскопическая реканализация (диатермокоагуляции опухоли, стентирование);

паллиативная химиотерапия (индивидуализировано).

86.6. Схемы полихимиотерапии.

86.6.1. Кальция фолинат 300 мг/м² в вену в течение 10 мин;

этопозид 120 мг/м² в вену в течение 50 мин;

флуороурацил 500 мг/м² в вену в течение 10 мин.

Препараты вводят в 1–3-й дни. Интервал между курсами – 3–4 недели.

86.6.2. Этопозид 120 мг/м² в вену в течение 30–60 мин 4–6-й дни (100 мг/м² для больных старше 60 лет);

доксорубин 20 мг/м² в вену в течение 10–20 мин в 1-й и 7-й дни;

цисплатин 40 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией во 2-й и 8-й дни.

Интервал между курсами – 3–4 недели.

86.6.3. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1–21-й день (интервал между курсами – 2 недели).

86.6.4. Капецитабин по 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней. Интервал между курсами – 1 неделя.

86.6.5. Винорельбин 25 мг/м² внутривенно капельно в течение 15 мин в 1-й и 4-й дни;

метотрексат 40 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов в 1-й день;

флуороурацил по 1000 мг/м² в сутки в режиме внутривенной 22-часовой инфузии с 1-го по 3-й дни, через 24 и 48 часов после начала введения метотрексата – кальция фолинат по 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов во 2-й и 3-й дни.

Интервал между курсами – 3 недели.

86.6.6. Трастузумаб + цисплатин + капецитабин.

У физически сохранных пациентов (ECOG 0-1) с гиперэкспрессией белка Her2/neu (ИГХ3+ или ИГХ2+ при наличии амплификации гена (FISH+)):

трастузумаб 8 мг/кг внутривенно в 1-й день в течение 90 минутной инфузии (все последующие введения в дозе 6 мг/кг);

цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

капецитабин по 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Интервал между курсами – 3 недели.

Трастузумаб при раке желудка может быть назначен только по решению республиканского консилиума.

86.6.6.1. Критерии оценки экспрессии протеина Her2/neu у пациентов раком желудка отличаются от рака молочной железы.

Иммуногистохимические критерии для Her2/neu при раке желудка в зависимости от диагностических образцов (табл. 25):

Таблица 25

	Окраска хирургических образцов	Окраска образцов биопсии	Оценка гиперэкспрессии Her2/neu
0	Нет окрашивания или окрашивание мембран у < 10% опухолевых клеток	Нет окрашивания мембран	Отрицательная
1+	Слабое или едва заметное окрашивание ≥ 10% опухолевых клеток; окрашиваются только отдельные участки мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабым или едва заметным окрашиванием мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Отрицательная
2+	Окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного у ≥ 10% опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Неоднозначная Требуется FISH исследование
3+	Интенсивное окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны у ≥ 10% опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с интенсивным окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Положительная

87. Наблюдение, сроки и объем обследования

87.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

87.2. Объем обследования:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

инструментальное исследование (фиброгастроскопия, УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование легких);

консультация смежных специалистов (гинеколог);

по показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, КТ, ангиография, МРТ, скintiграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 9

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (C18.0–C18.9)

В течение последних десяти лет число ежегодно выявляемых больных раком ободочной кишки в Беларуси увеличилось с 1693 в 2001 г. до 2430 в 2010 г. (в 1,4 раза).

Из вновь заболевших злокачественными новообразованиями этой локализации в 2010 г. 1094 случая было зарегистрировано у мужчин и 1336 у женщин. У 195 больных раком ободочной кишки (8,0%) была установлена I стадия заболевания, у 1032 (42,5%) – II, у 596 (24,5%) – III, у 519 (21,4%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком ободочной кишки для всего населения республики составил $25,1^{0}/_{0000}$, для мужчин – $24,3^{0}/_{0000}$, для женщин – $25,9^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $14,8^{0}/_{0000}$, $18,1^{0}/_{0000}$, $13,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состоял на учете 11 641 больной раком ободочной кишки (4728 мужчин и 6913 женщин). Заболеваемость в целом по республике – $120,4^{0}/_{0000}$ у мужчин – $104,9^{0}/_{0000}$ у женщин – $134,1^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умер 1201 больной раком ободочной кишки (541 мужчина и 660 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $12,4^{0}/_{0000}$ у мужчин – $12,0^{0}/_{0000}$ у женщин – $12,8^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $6,90^{0}/_{0000}$, $9,0^{0}/_{0000}$, $5,8^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 30,9%, у мужчин – 31,4%, у женщин – 30,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком ободочной кишки для всех категорий населения (среди всего населения, мужчин и женщин) было одинаково – 0,49.

88. Гистологическая классификация

Аденокарцинома различной степени дифференцировки составляет 90–95% всех злокачественных опухолей ободочной кишки. Другие морфологические формы (слизистая аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак, аденоплоскоклеточный рак, медуллярный рак, недифференцированный рак) встречаются реже.

89. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

89.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ: интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки¹;

- T1 – опухоль поражает подслизистую основу;
- T2 – опухоль поражает собственный мышечный слой;
- T3 – опухоль поражает субсерозу или неперитонизированную периколическую или периректальную клетчатку;
- T4 – опухоль напрямую поражает другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину;
- T4a – опухоль перфорирует висцеральную брюшину;
- T4b – опухоль напрямую поражает другие органы или структуры^{2,3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез / glandular basement membrane (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозу, что подтверждено при микроскопическом исследовании, для опухолей в задней части брюшины или под брюшиной – через распространение за пределы собственной мышцы.

³ Опухоль, которая плотно прилегает к другим органам или структурам, макроскопически классифицируется как T4b. Однако если микроскопически опухоль в адгезии не определяется, классификация должна быть T1–3 (в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки).

89.2. Регионарными лимфатическими узлами являются периколические, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль подвздошно-ободочной, правой толстокишечной, средней толстокишечной, левой толстокишечной, сигмовидных и нижней мезентериальной артерий.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах;

N1c – опухолевые отложения, например сателлиты¹, в субсерозе или неперитонизированной периколической клетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах;

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах;

N2a – метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах;

N2b – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

Примечания:

¹ Опухолевые депозиты (сателлиты), то есть макроскопические или микроскопические гнезда / группы или узелки, в периколоректальной клетчатке в зоне лимфатического дренажа первичной опухоли без гистологического доказательства оставшегося лимфоузла в узелке могут представлять собой непрерывную распространенную венную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2) или полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Если такие депозиты (сателлиты) наблюдаются при опухолях, которые обычно классифицировались как T1 или T2, тогда как классификация T не изменяется, то узелок регистрируется как N1c. Если патолог считает, что лимфоузел полностью замещен опухолевой тканью (обычно имеет гладкий контур), он должен рассматриваться как метастатический лимфоузел, а не сателлит, и каждый узелок следует подсчитывать отдельно как лимфоузел в окончательном определении pN.

89.3. М – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нергонионарные лимфоузлы);

M1b – метастазы в более чем одном органе или брюшине.

89.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12, случай классифицируется как pN0.

89.5. Группировка по стадиям (табл. 26):

Таблица 26

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Стадия IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b

89.6. Резюме (табл. 27):

Таблица 27

T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный лимфоузел
N1b	2–3 регионарных лимфоузла
N1c	Саттелит (-ы) без регионарных узлов
N2a	4–6 регионарных узла
N2b	7 или более регионарных лимфоузла
M1a	1 орган
M1b	> одного органа, брюшина

90. Части ободочной кишки:

- червеобразный отросток (С18.1);
- слепая кишка (С18.0);
- восходящая ободочная кишка (С18.2);
- печеночный изгиб ободочной кишки (С18.3);
- поперечная ободочная кишка (С18.4);
- селезеночный изгиб ободочной кишки (С18.5);
- нисходящая ободочная кишка (С18.6);
- сигмовидная ободочная кишка (С18.7).

Для червеобразного отростка, слепой кишки, восходящей ободочной кишки регионарные лимфатические узлы – периколические узлы, а также лимфатические узлы, расположенные вдоль подвздошно-ободочной, правой толстокишечной и правой ветви средней толстокишечной артерий. Для печеночного изгиба ободочной кишки и проксимальной части поперечной ободочной кишки регионарными лимфатическими узлами являются вышеперечисленные, а также узлы, расположенные вдоль средней толстокишечной артерии.

Регионарные лимфатические узлы для дистальной части поперечной ободочной кишки, селезеночного изгиба ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и проксимальной части сигмовидной ободочной кишки – периколические лимфатические узлы, а также узлы, расположенные вдоль левой ветви средней толстокишечной артерии, левой толстокишечной артерии, верхних сигмовидных артерий.

Для средней трети сигмовидной кишки регионарные лимфатические узлы – периколические узлы и лимфатические узлы, расположенные вдоль сигмовидных артерий.

Регионарные лимфатические узлы для дистальной части ободочной сигмовидной кишки – периколические лимфатические узлы и узлы, расположенные вдоль нижних сигмовидных артерий и нижней брыжеечной артерии.

91. Диагностические мероприятия

91.1. Лабораторные исследования:

- группа крови и резус-фактор;
- серореакция на сифилис;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ – по показаниям);
- опухольевые маркеры (РЭА);
- коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО, Д-димеры – по показаниям) – на этапе предоперационной подготовки.

91.2. Инструментальные исследования:

- ЭКГ;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- тотальная фиброколоноскопия до операции или после операции (при стенозирующей опухоли);
- ирригоскопия (по показаниям);
- виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);
- рентгенография органов грудной клетки;

гастродуоденоскопия;
 ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;
 компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов
 брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям;
 другие исследования (лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов
 (гинеколог, уролог и т.д.) – по показаниям.

92. Общие принципы лечения

Основной метод лечения рака ободочной кишки – хирургический.

92.1. Принципы радикальной операции:

92.1.1. Дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток.

92.1.2. В едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы от устьев питающих сосудов.

92.1.3. Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

92.2. При расположении опухоли в правой половине ободочной кишки (червеобразный отросток, слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб, правая половина поперечной ободочной кишки) показана правосторонняя гемиколэктомия. Если опухоль локализуется в левой половине поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе, нисходящей ободочной кишке, проксимальной части сигмовидной кишки, выполняют левостороннюю гемиколэктомию. При опухолях, локализующихся в средней части поперечной ободочной кишки, возможно выполнение резекции поперечной ободочной кишки с соблюдением принципов онкологического радикализма. При расположении опухоли в средней и нижней части сигмовидной кишки показана резекция сигмовидной кишки (сегментарная).

92.3. При осложненном течении опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли и др.) допустимо выполнение обструктивной резекции ободочной кишки с последующим восстановлением непрерывности толстой кишки.

92.4. При распространении опухоли толстой кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

92.5. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки, по окружности резецированного сегмента кишки (латеральный край отсечения), а также удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местно-распространенной опухоли.

92.6. При нерезектабельных опухолях толстой кишки и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано выполнение симптоматических операций (формирование обходного анастомоза, колостомы).

92.7. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга,

радиолога, химиотерапевта. Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно, разовой очаговой дозой в 2 Гр до суммарной очаговой дозы в 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

92.8. Адьювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2). При II стадии компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза (уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли), возможно назначение адьювантной химиотерапии консилиумом.

93. Схемы лечения больных раком ободочной кишки в зависимости от стадии заболевания

93.1. 0 стадия.

Хирургическое лечение:

эндоскопическое удаление опухоли;

колотомическое удаление опухоли;

резекция ободочной кишки.

93.2. I стадия:

резекция ободочной кишки.

93.3. II стадия:

резекция ободочной кишки;

послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта.

93.4. III стадия:

резекция ободочной кишки;

послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта.

93.4.1. Адьювантная химиотерапия:

93.4.1.1. Флуороурацил 400 мг/м^2 + кальция фолинат (лейковорин) 200 мг/м^2 ; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин, затем (через 45 мин) вливают флуороурацил.

Начало первого курса – через 28 дней после операции. Всего проводят 6 курсов.

93.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м^2 2 раза в день внутрь в 1–14-й день, перерыв – 15–21 день, всего – 8 курсов.

93.4.1.3. Оксалиплатин 85 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенное 2-часовое введение в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни.

Такие процедуры – каждые 2 недели в течение 3 месяцев.

93.5. IV стадия.

93.5.1. Резекция ободочной кишки при:

резектабельной опухоли;

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

резектабельной опухоли и наличии резектабельных метастазов в отдаленных органах с одномоментным или поэтапным удалением метастазов.

93.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ободочной кишки определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, многосрезовой спиральной компьютерной томографии печени и ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

93.5.3. Критерии резектабельности метастазов в печени – отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70% или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

93.5.4. После хирургического лечения проводится адьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

93.5.5. Химиотерапия с лечебной целью осуществляется в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

93.5.5.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1–21-й день, интервал между курсами – 2 недели.

93.5.5.2. Капецитабин по 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами – 1 неделя;

93.5.5.3. Кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни;

флуороурацил 400 мг/м² внутривенно струйно (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни; интервал между курсами – 2 недели.

93.5.5.4. Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенно струйно (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Курсы – каждые 2 недели.

93.5.5.5. Иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни; интервал между курсами – 2 недели.

93.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метакронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) осуществляется не менее 3 курсов ПХТ. После 3 курсов проводится оценка эффекта путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, печени и ОБП с внутривенным

болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

93.5.7. В схемы химиотерапии могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы васкулярно-эндотелиального (VEGF) и рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, при отсутствии мутаций в гене K-RAS).

93.5.8. Симптоматическое лечение.

94. Наблюдение, сроки и объем обследования

94.1. Режим наблюдения:

первый–второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

в последующие годы – 1 раз в год.

94.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген – первый–второй годы – 1 раз в 6 месяцев, третий – последующие годы – 1 раз в год;

колоноскопия (1 раз в год), в случае стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов толстой кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

рентгенография легких – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства – первый–второй годы – 1 раз в 6 месяцев, последующие годы – 1 раз в год;

другие методы исследования (компьютерная томография, лапароскопия, экскреторная урография и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) – по показаниям.

ГЛАВА 10

РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ (С19)

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком ректосигмоидного отдела толстой кишки увеличилось в 1,5 раза – с 363 в 2001 г. до 528 в 2010 г.

Из вновь заболевших в 2010 г. было 250 мужчин и 278 женщин. У 59 больных раком ректосигмоидного отдела толстой кишки (11,2%) установлена I стадия заболевания, у 211 (40,0%) – II, у 143 (27,1%) – III, у 105 (19,9%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком ректосигмоидного соединения для всего населения республики составил $5,5^{0}/_{0000}$, для мужчин – $5,5^{0}/_{0000}$, для женщин – $5,4^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $3,3^{0}/_{0000}$, $4,1^{0}/_{0000}$, $2,7^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2108 больных раком ректосигмоидного отдела толстой кишки (909 мужчин и 1199 женщин). Болезненность в целом по республике – $21,8^{0}/_{0000}$ у мужчин – $20,2^{0}/_{0000}$ и у женщин – $23,2^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 262 больных (124 мужчины и 138 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $2,7^{0}/_{0000}$ у мужчин – $2,8^{0}/_{0000}$ у женщин – $2,7^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $1,5^{0}/_{0000}$, $1,9^{0}/_{0000}$ и $1,2^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 32,9%, у мужчин – 33,5%, у женщин – 32,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком ректосигмоидного отдела толстой кишки для всех категорий населения (и среди мужчин, и среди женщин) составило 0,50.

Ректосигмоидное соединение представляет собой переходную зону между сигмовидной и прямой кишкой на расстоянии от 13 до 17 см от кожно-анальной линии при жесткой ректоскопии.

95. Гистологическая классификация

Аденокарцинома различной степени дифференцировки составляет 90–95% всех злокачественных опухолей ректосигмоидного соединения толстой кишки. Другие морфологические формы (слизистая аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак, аденоплоскоклеточный рак, медуллярный рак, недифференцированный рак) встречаются реже.

96. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

96.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ: интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки¹;

T1 – опухоль поражает подслизистую основу;

T2 – опухоль поражает собственный мышечный слой;

T3 – опухоль поражает субсерозу или перитонизированную периколическую или периректальную клетчатку;

T4 – опухоль напрямую поражает другие органы или структуры и/или перфорировывает висцеральную брюшину;

T4a – опухоль перфорировывает висцеральную брюшину;

T4b – опухоль напрямую поражает другие органы или структуры^{2,3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез / glandular basement membrane (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозу, что подтверждено при микроскопическом исследовании, для опухолей в задней части брюшины или под брюшиной – через распространение за пределы собственной мышцы.

³ Опухоль, которая плотно прилегает к другим органам или структурам, макроскопически классифицируется как T4b. Однако если микроскопически опухоль в адгезии не определяется, классификация должна быть T1–3 (в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки).

96.2. Регионарными лимфатическими узлами являются периколические, а также лимфатические узлы, располагающиеся по ходу нижней мезентериальной артерии, сигмовидных и верхних прямокишечных сосудов.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле;

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах;

N1c – опухолевые отложения, например сателлиты⁴, в субсерозе или перитонизированной периколической либо периректальной клетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах;

N2 – метастазы 4-х или более регионарных лимфоузлов;

N2a – метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах;

N2b – метастазы 7 или более регионарных лимфоузлов.

Примечание:

⁴Опухолевые депозиты (сателлиты), то есть макроскопические или микроскопические гнезда / группы или узелки, в периколоректальной клетчатке в зоне лимфатического дренажа первичной опухоли без гистологического доказательства оставшегося лимфоузла в узелке могут представлять собой непрерывную распространенную венную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2) или полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Если такие депозиты (сателлиты) наблюдаются при опухолях, которые обычно классифицировались как T1 или T2, тогда как классификация T не изменяется, то узелок регистрируется как N1c. Если патолог считает, что лимфоузел полностью замещен опухолевой тканью (обычно имеет гладкий контур), он должен рассматриваться как метастатический лимфоузел, а не как сателлит, и каждый узелок следует подсчитывать отдельно как лимфоузел в окончательном определении pN.

96.3. М – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерезионарные лимфоузлы);

M1b – метастазы в более чем одном органе или брюшине.

96.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 – случай классифицируется как pN0.

96.5. Группирование по стадиям (табл. 28):

Таблица 28

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Стадия IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b

96.6. Резюме (табл. 29):

Таблица 29

T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный лимфоузел
N1b	2–3 регионарных лимфоузла
N1c	Сателлит (-ы) без регионарных узлов
N2a	4–6 регионарных узла
N2b	7 или более регионарных лимфоузлов
M1a	1 орган
M1b	> одного органа, брюшина

97. Диагностические мероприятия

97.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ – по показаниям);
опухольевые маркеры (РЭА);

коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО, Д-димеры – по показаниям) – на этапе предоперационной подготовки.

97.2. Инструментальные исследования:

ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки;

ректороманоскопия с биопсией опухоли;

тотальная фиброколоноскопия до или после (при стенозирующей опухоли) операции;

ирригоскопия (по показаниям);

виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);

рентгенография органов грудной клетки;

гастродуоденоскопия;

ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;

компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям.

97.3. Другие исследования (лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) – по показаниям.

98. Общие принципы лечения

98.1. Основной метод лечения рака ректосигмоидного соединения – хирургический: резекция ректосигмоидного соединения.

98.2. Принципы радикальной операции:

98.2.1. Дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток.

98.2.2. В едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы от устьев нижних брыжеечных сосудов.

98.2.3. Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

98.3. Резекция ректосигмоидного соединения по Гартману является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли) и декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием больного.

98.4. При распространении опухоли ректосигмоидного соединения толстой кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

98.5. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки, по окружности резецированного сегмента кишки (латеральный край отсечения), а также удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местно-распространенной опухоли.

98.6. При нерезектабельных опухолях ректосигмоидного соединения и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано формирование колостомы.

98.7. В случае, когда операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется радикальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую трансверзостому, а не сигмостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

98.8. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта. Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно, разовой очаговой дозой в 2 Гр до суммарной очаговой дозы в 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

98.9. Адювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2).

При II стадии компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза (уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, перинеуральных пространств, перфорация опухоли) возможно назначение адъювантной химиотерапии консилиумом.

99. Схемы лечения больных раком ректосигмоидного соединения в зависимости от стадии заболевания

99.1. 0 стадия:

операция: эндоскопическое удаление опухоли; колотомическое удаление опухоли; резекция ректосигмоидного соединения;

наблюдение.

99.2. I стадия:

резекция ректосигмоидного соединения;

наблюдение.

99.3. II стадия:

резекция ректосигмоидного соединения;

послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта;

наблюдение.

99.4. III стадия:

резекция ректосигмоидного соединения;

послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинного пространства определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта;

адъювантная химиотерапия;

наблюдение.

99.4.1. Адъювантная химиотерапия:

99.4.1.1. Флуороурацил 400 мг/м² + кальция фолинат 200 мг/м²; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вливают флуороурацил. Начало первого курса – через 28 дней после операции. Всего – 6 курсов.

99.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь в 1–14-й день, перерыв в 15–21-й день, всего – 8 курсов.

99.4.1.3. Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Курс в течение 3 месяцев – каждые 2 недели.

99.5. IV стадия.

99.5.1. Резекция ректосигмоидного соединения толстой кишки при:

резектабельной опухоли;

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

резектабельной опухоли и наличии резектабельных метастазов в отдаленных органах с одномоментным или поэтапным удалением метастазов.

99.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ректосигмоидного соединения определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, печени и ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

99.5.3. Критерии резектабельности метастазов в печени – отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70% или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

99.5.4. После хирургического лечения проводится адъювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

99.5.5. Химиотерапия с лечебной целью проводится в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

99.5.5.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1–21-й день, интервал между курсами – 2 недели.

99.5.5.2. Капецитабин по 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами – 1 неделя.

99.5.5.3. Кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни; флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами – 2 недели.

99.5.5.4. Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер); флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Курсы – каждые 2 недели.

99.5.5.5. Иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день; кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер); флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, внутривенная 22-часовая инфузия затем 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами – 2 недели.

99.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метасинхронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3 курсов ПХТ. После проведения 3 курсов оценивается эффект терапии путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, печени и ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

99.5.7. В схемы химиотерапии могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы васкулярно-эндотелиального (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, при отсутствии мутаций в гене K-RAS).

99.5.8. Симптоматическое лечение.

100. Наблюдение, сроки и объем обследования

100.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем – 1 раз в год.

100.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев, последующие годы – 1 раз в год);

колоноскопия (1 раз в год) в случае стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3 месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов толстой кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

рентгенография легких – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства (первый – второй год – 1 раз в 6 месяцев, в последующие годы – 1 раз в год);

другие методы исследования (компьютерная томография, лапароскопия, экскреторная урография и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) – по показаниям.

ГЛАВА 11

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (C20)

В течение последних десяти лет в Беларуси отмечались незначительные колебания числа ежегодно заболевающих раком прямой кишки: от 1390 до 1450 случаев.

В 2010 г. в республике раком прямой кишки заболело 1395 человек (708 мужчин и 687 женщин). У 188 больных (13,5%) установлена I стадия заболевания, у 727 (52,1%) – II, у 182 (13,0%) – III, у 255 (18,3%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком прямой кишки для всего населения республики составил $14,4^{0}/_{0000}$, для мужчин – $15,7^{0}/_{0000}$, для женщин – $13,3^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $8,4^{0}/_{0000}$, $11,6^{0}/_{0000}$, $6,6^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 7660 больных раком прямой кишки (3466 мужчин и 4194 женщины). Заболеваемость в целом по республике – $79,3^{0}/_{0000}$ у мужчин – $76,9^{0}/_{0000}$ у женщин – $81,3^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 778 больных раком прямой кишки (407 мужчин и 371 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $8,0^{0}/_{0000}$ у мужчин – $9,0^{0}/_{0000}$ у женщин – $7,2^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $4,3^{0}/_{0000}$, $6,4^{0}/_{0000}$, $3,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 25,3%, у мужчин – 27,6%, у женщин – 23,0%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком прямой кишки следующее: 0,56 – среди всего населения, 0,57 – у мужчин, 0,54 – у женщин.

Рак прямой кишки – злокачественная опухоль, дистальный край которой располагается ниже 13 см от кожно-анальной линии при жесткой ректоскопии (исключая опухоли анального канала). Прямую кишку условно можно разделить на 3 отдела: нижнеампулярный отдел, соответствующий уровню 3–6 см, где 0 – уровень кожно-анальной линии; среднеампулярный – 6–9 см и верхнеампулярный – 9–13 см.

101. Гистологическая классификация

Аденокарцинома различной степени дифференцировки составляет 90–95% всех злокачественных опухолей прямой кишки. Другие морфологические формы (слизистая аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак, аденоплоскоклеточный рак, медуллярный рак, недифференцированный рак) встречаются реже.

102. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

102.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

- T0 – нет признаков первичной опухоли;
- Tis – рак in situ: интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки¹;
- T1 – опухоль поражает подслизистую основу;
- T2 – опухоль поражает собственный мышечный слой;
- T3 – опухоль поражает субсерозу или неперитонизированную периректальную клетчатку;
- T4 – опухоль напрямую поражает другие органы либо структуры и/или перфорировывает висцеральную брюшину;
- T4a – опухоль перфорировывает висцеральную брюшину;
- T4b – опухоль напрямую поражает другие органы или структуры^{2,3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез / glandular basement membrane (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишки через серозу, что подтверждено при микроскопическом исследовании, для опухолей в задней части брюшины или под брюшиной – через распространение за пределы собственной мышцы.

³ Опухоль, которая плотно прилегает к другим органам или структурам, макроскопически классифицируется как T4b. Однако если микроскопически опухоль в адгезии не определяется, классификация должна быть T1–3 (в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки).

102.2. Регионарными лимфатическими узлами являются периректальные, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, прямокишечных и внутренних подвздошных артерий.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N1a – метастаз в 1 регионарном лимфоузле;

N1b – метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах;

N1c – опухолевые отложения, например сателлиты⁴, в субсерозе или неперитонизированной периректальной клетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах;

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах;

N2a – метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах;

N2b – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

Примечание:

⁴ Опухолевые депозиты (сателлиты), то есть макроскопические или микроскопические гнезда / группы или узелки, в периколоректальной клетчатке в зоне лимфатического дренажа первичной опухоли без гистологического доказательства оставшегося лимфоузла в узелке могут представлять собой непрерывную распространённую венную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2) или полностью замещённый лимфоузел (N1/2). Если такие депозиты (сателлиты) наблюдаются при опухолях, которые обычно классифицировались как T1 или T2, тогда как классификация T не изменяется, то узелок регистрируется как N1c. Если патолог считает, что лимфоузел полностью замещён опухолевой тканью (обычно имеет гладкий контур), он должен рассматриваться как метастатический лимфоузел, а не сателлит, и каждый узелок следует подсчитывать отдельно как лимфоузел в окончательном определении pN.

102.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерезионарные лимфоузлы);

M1b – метастазы в более чем одном органе или брюшине.

102.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12, случай классифицируется как pN0.

102.5. Группировка по стадиям (табл. 30):

Таблица 30

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Стадия IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b

102.6. Резюме (табл. 31):

Таблица 31

T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный лимфоузел
N1b	2–3 регионарных лимфоузла
N1c	Сателлит (-ы) без регионарных узлов
N2a	4–6 регионарных узлов
N2b	7 или более регионарных лимфоузлов
M1a	1 орган
M1b	> одного органа, брюшина

103. Диагностические мероприятия

103.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
серореакция на сифилис;
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ – по показаниям);
опухолевые маркеры (РЭА);
коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО, Д-димеры – по показаниям) – на этапе предоперационной подготовки.

103.2. Другие исследования:

ЭКГ;
пальцевое исследование прямой кишки;
ректороманоскопия с биопсией опухоли;
тотальная фиброколоноскопия до операции или после операции (при стенозирующей опухоли);
ирригоскопия (по показаниям);
виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);
рентгенография органов грудной клетки;
ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;
трансректальное ультразвуковое исследование;
компьютерная томография малого таза или магнитно-резонансная томография малого таза (при сТЗ–4) – по показаниям;
компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям;
другие исследования (гастродуоденоскопия, лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) – по показаниям.

104. Общие принципы лечения

Основной метод в лечении рака прямой кишки – хирургический. Современный стандарт при раке прямой кишки – сфинктеросохраняющая операция.

104.1. Принципы радикальной операции:

104.1.1. Дистальный край отсечения собственно стенки кишки должен быть не менее 2 см на нефиксированном препарате при локализации опухоли в верхне- и среднеампулярных отделах; при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе и выполнении сфинктеросохраняющей операции допустима резекция с краем отсечения не менее 1 см (рис. 3).

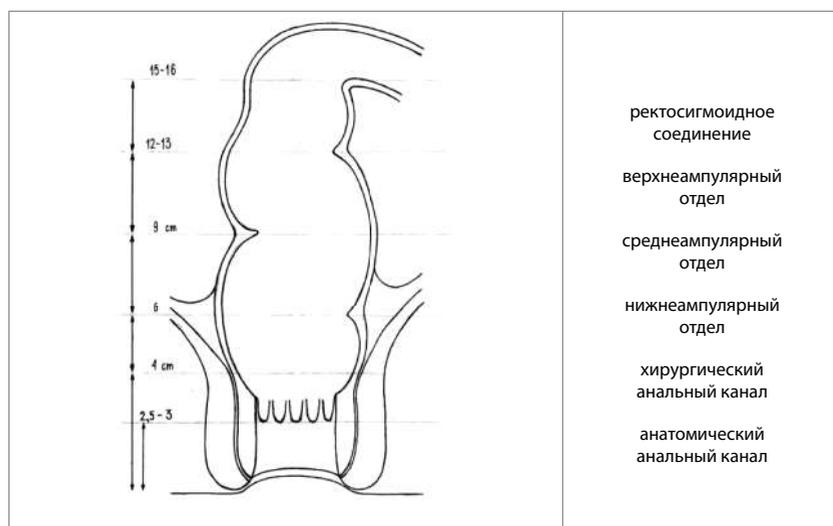


Рис. 3. Отделы прямой кишки

104.1.2. При локализации нижнего полюса опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки выполняется мезоректумэктомия с удалением всей параректальной клетчатки в пределах висцеральной фасции прямой кишки; при локализации в верхнеампулярном отделе – мезоректумэктомия с удалением параректальной клетчатки в пределах висцеральной фасции прямой кишки на 5 см ниже нижнего края опухоли.

104.1.3. Вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы от устья нижней брыжеечной артерии. Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

104.2. При локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки в зависимости от уровня локализации нижнего полюса и глубины инвазии опухоли показано выполнение следующих хирургических вмешательств:

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза либо интерсфинктерная резекция прямой кишки при отсутствии инвазии опухоли в соседние органы и структуры таза, леваторы таза и наружный сфинктер, а также с возможностью достижения дистального края отсечения не менее 1 см на нефиксированном препарате;

брюшно-промежная экстирпация прямой кишки показана при инвазии опухоли в соседние органы и структуры таза, леваторы и наружный сфинктер, а также с невозможностью достижения дистального края отсечения 1 см и более на нефиксированном препарате.

104.3. При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки показано выполнение следующих хирургических вмешательств:

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

чрезбрюшная резекция прямой кишки;

брюшно-промежная экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

104.4. При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки показано выполнение следующих хирургических вмешательств:

чрезбрюшная резекция прямой кишки;

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

брюшно-промежная экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

104.5. В случае образования наданального (низкого) анастомоза после проведения предоперационной лучевой терапии возможно формирование преинтентивной стомы с целью снижения риска несостоятельности межкишечного анастомоза.

104.6. Если операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется радикальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую трансверзостому, а не сигмостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

104.7. При распространении опухоли прямой кишки на прилежащие органы и ткани показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или поэтапное их удаление.

104.8. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста в дистальном, проксимальном и циркулярном (латеральном) краях отсечения стенки прямой кишки, а также удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местно-распространенной опухоли.

104.9. Лучевая терапия как компонент комбинированного лечения больных раком прямой кишки показана, если опухоль распространяется за пределы мышечной оболочки кишечной стенки и/или при имеющихся метастазах в регионарных лимфатических узлах.

104.9.1. Лучевую терапию проводят в предоперационном периоде с подведением к первичному очагу суммарной дозы в 25 Гр крупными фракциями по 5 Гр, что по радиобиологическому эффекту эквивалентно дозе 40 Гр в режиме классического фракционирования. Хирургическое вмешательство проводят не позднее 3-х суток после окончания лучевой терапии.

104.9.2. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, а также распространения рака прямой кишки на стенки таза определяется консилиумом в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта. Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно, разовой очаговой дозой в 2 Гр до суммарной очаговой дозы в 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

104.10. При местно-распространенном раке прямой кишки, к которому относятся неподвижные или фиксированные относительно стенок таза опухоли с или без поражения регионарных лимфатических узлов, а также опухоли с прорастанием висцеральной фасции прямой кишки (по данным КТ или МРТ таза), проводится химиолучевое лечение с использованием лучевой терапии разовой очаговой дозой в 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы в 46–50,4 Гр на фоне приема:

капецитабин 825 мг/м² внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель);

либо 5FU + LV (флуороурацил 400 мг/м² + кальция фолинат 200 мг/м²) внутривенно в 1–5-й день и 33–39-й день;
либо с использованием FOLFOX-4.

Хирургическое лечение проводится через 6–8 недель после окончания лучевой терапии. На первом этапе в случае планирования химиолучевого лечения по показаниям возможно формирование разгрузочной колостомы.

104.11. Адьювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2). При II стадии компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза (уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли) возможно назначение адьювантной химиотерапии консилиумом.

105. Схемы лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии заболевания

105.1. 0 стадия:

хирургическое лечение: эндоскопическое удаление опухоли; трансанальное удаление опухоли;

наблюдение.

105.2. I стадия:

хирургическое лечение: трансанальное удаление опухоли; чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза; брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза; экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции;

наблюдение.

105.3. II стадия:

предоперационная лучевая терапия;

хирургическое лечение: чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза; брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза; экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции;

наблюдение.

105.4. III стадия:

предоперационная лучевая терапия;

хирургическое лечение: чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза; брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза; экстирпация прямой кишки при низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции;

адьювантная химиотерапия не позже 28 суток после операции;

наблюдение.

105.4.1. Адьювантная химиотерапия:

105.4.1.1. Флуороурацил 400 мг/м² + кальция фолинат 200 мг/м²; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вливают флуороурацил. Начало первого курса – через 28 дней после операции, всего – 6 курсов.

105.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь в 1–14-й день, перерыв – 15–21-й день, всего – 8 курсов.

105.4.1.3. Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Курсы – каждые 2 недели в течение 3 месяцев.

105.5. IV стадия:

105.5.1. Хирургическое лечение:

по показаниям – колостомия;

при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – циторедуктивная операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов.

105.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком прямой кишки определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, печени и ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

Критерии резектабельности метастазов в печени – отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70% или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

105.5.3. После хирургического лечения проводится:

105.5.3.1. Аджьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

105.5.3.2. Химиотерапия с лечебной целью осуществляется в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

105.5.3.2.1. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1–21-й день, интервал между курсами – 2 недели.

105.5.3.2.2. Капецитабин по 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней; интервал между курсами – 1 неделя.

105.5.3.2.3. Кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни;

флуороурацил 400 мг/м² внутривенное струйное введение (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами – 2 недели.

105.5.3.2.4. Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенно струйно (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Курсы – каждые 2 недели.

105.5.3.2.5. Иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер);

флуороурацил 400 мг/м² внутривенно струйно (сразу после инфузии кальция фолината) в 1-й и 2-й дни, затем внутривенная 22-часовая инфузия 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами – 2 недели.

105.5.4. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метакронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3 курсов ПХТ. После 3 курсов оценивается эффект лечения путем выполнения многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, печени и ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

105.5.5. В схемы химиотерапии могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела – ингибиторы васкулярно-эндотелиального (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, при отсутствии мутаций в гене K-RAS).

105.5.6. Симптоматическое лечение.

106. Стандартная методика предоперационной лучевой терапии

Лучевая терапия проводится в статическом или ротационном режимах (+90° сзади) на гамма-терапевтических установках с зарядом 60Co или тормозным излучением на ускорителях высоких энергий (15–20 МэВ). Предпочтительно объемное планирование облучения. При статическом облучении используется трехпольная методика (1 крестцовое и 2 паракрестцовых поля) или четырехпольная методика (2 боковых и 2 паракрестцовых поля). Размер полей 6–8 × 8–16 см в зависимости от локализации и протяженности опухоли по длине кишки. В зону облучения входят первичный очаг и параректальная клетчатка с регионарными лимфатическими узлами. Ритм облучения – ежедневный. Разовая доза на очаг и зону регионарного метастазирования (параректальная клетчатка) – 5 Гр. Суммарная доза на очаг и зону регионарного метастазирования – 25 Гр.

Предпочтительно применять конформную лучевую терапию с использованием 3D планирования, так как частота возникновения острой и отсроченной токсичности снижается при использовании современной техники лучевой терапии.

Операцию проводят через 0–3 дня после окончания лучевой терапии.

106.1. Лучевое лечение.

При местно-распространенном и нерезектабельном раке прямой кишки, обусловленном ростом опухоли в кости и стенки таза, проводят дистанционную лучевую терапию в РОД 2 Гр и СОД до 50–60 Гр. В объем облучения входят опухоль и 2–5 см тканей субклинического распространения, а также зоны регионарного метастазирования, включая внутренние и наружные подвздошные лимфатические узлы. Используют 3–4 полевую методику (box-методика) на ускорителях тормозным излучением.

Возможно проведение химиолучевого лечения с использованием лучевой терапии разовой очаговой дозой в 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы 46–50,4 Гр на фоне приема:

капецитабин 825 мг/м² внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель);

либо 5FU + LV (флуороурацил 400 мг/м² внутривенно + кальция фолинат 200 мг/м² в 1–5-й день и 33–39-й день).

Через 6–8 недель консилиумом ведущих специалистов решается вопрос о резектабельности опухоли. При невозможности радикального удаления опухоли продолжают лучевую терапию до максимально переносимой дозы.

Лучевая терапия по радикальной программе выполняется больным раком прямой кишки в случае отказа от операции, непереносимости по функциональным показателям и т.д.

Дистанционную лучевую терапию проводят непрерывным курсом РОД в 2 Гр и СОД до 70 Гр или по расщепленному курсу в 2 этапа:

1-й этап – РОД 4 Гр, СОД до 28 Гр (изоэквивалентно 40 Гр);

2-й этап (через 2–3 недели) – РОД 2 Гр, СОД до 30–40 Гр.

Возможно проведение сочетанной лучевой терапии в 2 этапа:

1-й этап – дистанционная лучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД до 50 Гр;

2-й этап (через 10–14 дней) – внутрисветная лучевая терапия в РОД 3 Гр, СОД до 21–28 Гр.

Доза на петли тонкой кишки не должна превышать СОД 45 Гр.

107. Наблюдение, сроки и объем обследования

107.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем – 1 раз в год.

107.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый – третий годы – 1 раз в 6 месяцев, в последующем – 1 раз в год, если перед началом лечения уровень его был повышен);

ирригоскопия (по показаниям);

ректороманоскопия (первый – второй год – 1 раз в 6 месяцев, в последующем – 1 раз в год);

колоноскопия (через 1 год, далее – 1 раз в 3 года); в случае стенозирующей опухоли колоноскопия проводится не позднее 3 месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов толстой кишки;

рентгенологическое исследование легких – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (первый – второй год – 1 раз в 6 месяцев, в последующем – 1 раз в год);

другие методы исследования (компьютерная томография, лапароскопия, экскреторная урография и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) – по показаниям.

ГЛАВА 12

РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА (C21)

Анальный канал расположен между прямой кишкой и кожей перианальной области (до соединения с покрытой волосом кожей). Он выстлан слизистой оболочкой, которая покрывает внутренний сфинктер, включая переходный эпителий и зубчатую линию.

Плоскоклеточный рак края заднего прохода, располагающийся дистальнее его и поражающий зону роста волос, классифицируются как рак кожи.

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком ануса и анального канала увеличилось более чем в два раза: с 26 в 2001 г. до 71 в 2010 г.

В 2010 г. раком этой локализации заболело 20 мужчин и 51 женщина. У 6 больных (8,5%) установлена I стадия заболевания, у 45 (63,4%) – II, у 14 (19,7%) – III, у 5 (7,0%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости населения республики раком ануса и анального канала составил $0,7^{0}/_{0000}$ для всего населения, для мужчин – $0,4^{0}/_{0000}$, для женщин – $1,0^{0}/_{0000}$, а стандартизованные показатели заболеваемости – $0,5^{0}/_{0000}$, $0,3^{0}/_{0000}$, $0,6^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 232 пациента (68 мужчин и 164 женщины). Болезненность в целом по республике – $2,4^{0}/_{0000}$, у мужчин – $1,5^{0}/_{0000}$, у женщин – $3,2^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 26 больных (7 мужчин и 19 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил для всего населения $0,3^{0}/_{0000}$, для мужчин – $0,2^{0}/_{0000}$, для женщин – $0,4^{0}/_{0000}$, а стандартизованные показатели заболеваемости – $0,2^{0}/_{0000}$, $0,1^{0}/_{0000}$, $0,2^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 25,0%, у мужчин – 45,5%, у женщин – 17,2%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком этой локализации выглядело следующим образом: 0,37 – среди всего населения, у женщин и мужчин по 0,35.

108. Гистологическая классификация

108.1. Эпителиальные опухоли:

108.1.1. Доброкачественные.

108.1.2. Злокачественные:

плоскоклеточный рак;

рак, напоминающий базально-клеточный (базалоидный) рак;

мукоэпидермоидный рак;

аденокарцинома:

а) ректального типа;

б) анальных желез;

в) в прямокишечном свище.

- 108.2. Неэпителиальные опухоли.
- 108.3. Злокачественная меланома.
- 108.4. Неклассифицируемые опухоли.
- 108.5. Вторичные опухоли.

Среди опухолей анального канала плоскоклеточный рак составляет более 80%.

109. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

109.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ, болезнь Боуэна, сквамозное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) инвазия, анальная интраэпителиальная неоплазия II–III (AIN II–III);

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не больше 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера поражает прилегающий (-е) орган (-ы), например влагалище, уретру, мочевого пузырь¹.

Примечание:

¹Опухоль с непосредственным распространением только на ректальную стенку, кожу перианальной области, подкожную ткань или мышцу (-ы) сфинктера не классифицируется как T4.

109.2. К регионарным лимфоузлам относятся периректальные, внутренние подвздошные и паховые узлы.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастазы в периректальном лимфатическом узле (-ах);

N2 – метастазы во внутренних подвздошных и/или паховых лимфоузлах на стороне поражения;

N3 – метастазы в периректальных, паховых лимфоузлах, и/или во внутренних подвздошных, и/или паховых лимфоузлах с обеих сторон.

109.2. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

109.3. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 6 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 6, случай классифицируется как pN0.

10.4. Группировка по стадиям (табл. 32):

Таблица 32

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

109.5. Резюме (табл. 33):

Таблица 33

T1	≤ 2 см
T2	> 2 см (до 5 см)
T3	> 5 см
T4	Прилегающий (-е) орган (-ы)
N1	Периректальные лимфоузлы
N2	Внутренние подвздошные / паховые лимфоузлы на стороне поражения
N3	Периректальные и паховые, внутренние подвздошные / паховые лимфоузлы с обеих сторон

110. Диагностические мероприятия

110.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
 серореакция на сифилис;
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – K, Na, Cl) – по показаниям;
 опухолевые маркеры (РЭА);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

110.2. Другие исследования:

ЭКГ;
 рентгенография органов грудной клетки;
 пальцевое исследование прямой кишки;
 ректоскопия (аноскопия) с биопсией опухоли;
 ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, трансректальное, паховых областей;
 компьютерная томография таза – по показаниям;
 пункционная (или эксцизионная) биопсия паховых лимфоузлов (при подозрении на их метастатическое поражение);
 другие исследования (колоноскопия, гастроскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) – по показаниям.

111. Общие принципы лечения

При лечении плоскоклеточного рака анального канала лечебным стандартом является химиолучевая терапия с использованием комбинации цисплатина и флуороурацила. При наличии противопоказаний к химиотерапии проводится лучевая терапия.

Хирургическое лечение применяется при лечении начальных форм рака анального канала, при наличии противопоказаний к химиолучевому лечению, а также в случаях наличия остаточной опухоли или рецидива заболевания (подтвержденной гистологически).

Лечение опухолей, соответствующих T2–4 N0–3 и T1 N1–3, начинают с 2–3 курсов полихимиотерапии (цисплатин, флуороурацил). В случае регрессии опухоли менее 50% после 2 курсов дальнейшее лекарственное лечение нецелесообразно и показана лучевая терапия. Не позднее 3 недель после окончания курсов химиотерапии проводится лучевая терапия в СОД не менее 50 Гр.

При наличии резидуальной опухоли (подтвержденной гистологически) после окончания полного курса химиолучевого лечения предлагается операция, вопрос об объеме которой решается индивидуально (местное иссечение опухоли, экстирпация прямой кишки, паховая лимфаденэктомия).

При раке анального канала, соответствующем Tis N0 и T1 N0, лечение следует начинать с хирургического иссечения опухоли.

111.1. Химиотерапия.

Химиотерапия состоит из 2 либо 3 идентичных курсов с трехнедельными перерывами между ними.

Каждый блок включает:

1-й день:

цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией;

1–5-й день:

флуороурацил 750 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия.

111.2. Методика лучевого лечения.

Всем пациентам с первичной опухолью анального канала показана лучевая терапия, которая проводится в СОД не менее 45 Гр за 25 фракций, РОД 1,8 Гр в течение 5 недель в условиях 3D планирования.

Лучевая терапия осуществляется на весь таз с верхней границей L5/S1 в РОД 1,8 Гр, СОД 30,6 Гр за 17 фракций при отсутствии поражения паховых лимфоузлов (при поражении паховых лимфоузлов – СОД 36 Гр). Затем верхняя граница переносится до крестцово-подвздошного сочленения (с уменьшением объема облучения) и подводится СОД до 45 Гр.

Для пациентов с T3–4 с метастатически пораженными лимфоузлами или для пациентов с T2 и наличием резидуальной опухоли после подведения СОД в 45 Гр рекомендуется подведение boost в СОД 9–14 Гр, РОД 1,8–2 Гр за фракцию. За весь курс лечения общая СОД на первичную опухоль составляет 54–60 Гр за 30–32 фракции в течение 6–7,5 недель, а на пораженные паховые лимфоузлы – СОД до 50–60 Гр.

Вторая схема лечения:

I этап – облучение малого таза дистанционным методом в СОД до 45 Гр и РОД 1,8–2 Гр;

II этап – локальное облучение методом брахитерапии (при брахитерапии высокой мощности дозы СОД до 5–10 Гр, РОД не должна превышать 4 Гр; при использовании брахитерапии низкой мощности дозы (или пульсирующей) СОД должна составлять 15–20 Гр). Рекомендуется ежедневное фракционирование дозы с интервалом между фракциями не менее 6 часов. Перерыв между этапами – не более 3 недель.

Облучение малого таза проводится на ускорителях тормозным фотонным излучением 15–18 МВ. Используются многопольные методики облучения

(3, 4 и т.д.) обязательно с применением клиновидных фильтров. Верхняя граница полей – L5/S1, нижняя – определяется в зависимости от распространенности опухоли. По данным КТ в объем облучения включаются GTV (опухоль на момент постановки диагноза) + 2 см окружающих тканей и периректальные, внутренние подвздошные и пресакральные лимфатические узлы. Облучаются паховые лимфатические коллекторы, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов (метастатическое поражение паховых лимфатических узлов или стадия T3, T4), до СОД не менее 50 Гр, РОД 1,8 Гр.

Объем локального облучения должен включать GTV (опухоль на момент постановки диагноза) + 3 см окружающих тканей.

Предпочтительно использовать конформную лучевую терапию с использованием 3D планирования, так как частота возникновения острой и отсроченной токсичности снижается при использовании современной техники лучевой терапии.

На этапе симуляции условий облучения на всех этапах лучевой терапии обязательно контрастирование анального канала, прямой кишки (плюс метки на анальном кольце). Обязательным условием для симуляции, планирования и проведения лучевой терапии является наполненный мочевой пузырь.

112. Схемы лечения больных плоскоклеточным раком анального канала в зависимости от стадии заболевания

112.1. 0 стадия:

хирургическое лечение – иссечение опухоли;

наблюдение;

112.2. I стадия:

хирургическое лечение – иссечение опухоли;

наблюдение.

112.3. II и III стадия:

химиолучевое лечение;

операция (при неэффективности химиолучевого лечения);

наблюдение.

112.4. IV стадия:

химиолучевое лечение;

колостомия – по показаниям;

симптоматическое лечение.

113. Наблюдение, сроки и объем обследования

113.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем – пожизненно 1 раз в год.

113.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

ректоскопия, аноскопия;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, трансректальное, паховых областей;

рентгенологическое исследование легких;

другие методы исследования (ирригоскопия, колоноскопия, компьютерная томография и др.) и консультации смежных специалистов (гинеколог, уролог и др.) – по показаниям.

ГЛАВА 13

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (С22.0)

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания гепатоцеллюлярным раком увеличилось в 2,7 раза: с 63 в 2001 г. до 173 в 2010 г.

В 2010 г. зарегистрировано 111 новых случаев заболевания раком этой локализации среди мужчин и 62 – среди женщин. У 8 больных (4,6%) установлена I стадия заболевания, у 20 (11,6%) – II, у 90 (52,0%) – III, у 20 (11,6%) – IV, у 35 (20,2%) стадия заболевания не была установлена.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил $1,8^0/_{0000}$ для мужчин – $2,5^0/_{0000}$ для женщин – $1,2^0/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $1,1^0/_{0000}$, $1,9^0/_{0000}$, $0,6^0/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 163 больных (94 мужчины и 69 женщин). Болезненность в целом по республике – $1,7^0/_{0000}$ у мужчин – $2,1^0/_{0000}$ у женщин – $1,4^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 149 больных раком этой локализации (98 мужчин и 51 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности в целом составил $1,6^0/_{0000}$ у мужчин – $2,2^0/_{0000}$ у женщин – $1,0^0/_{0000}$, а стандартизованный – $0,9^0/_{0000}$, $1,6^0/_{0000}$, $0,5^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 73,7%, у мужчин – 75,0%, у женщин – 71,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком этой локализации выглядело следующим образом: 0,86 – среди всего населения, 0,88 – у мужчин, 0,82 – у женщин.

По данным Белорусского канцер-регистра, в структуре первичных раков печени (С22) гепатоцеллюлярный рак (С22.0) занимает 40–42%.

114. Гистологическая классификация

Рекомендуется руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени ВОЗ 2000 г.

114.1. Гепатоцеллюлярный рак (печеночно-клеточный рак).

114.2. Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярного рака¹.

Примечание:

¹Клинически значимым вариантом строения гепатоцеллюлярного рака является только фиброламеллярный.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой распространенной нозологической формой в структуре первичных злокачественных опухолей печени.

114.3. Выделяют следующие образцы гистоархитектуры гепатоцеллюлярного рака:

солидный (компактный);
трабекулярный;
тубулярный;
псевдопапиллярный;
ацинарный (псевдожелезистый);
скиррозный.

114.4. Цитологические типы печеночно-клеточного рака следующие:

светлоклеточный;
веретенноклеточный;
плеоморфный;
с остеокластоподобными клетками.

114.5. Редко встречается лимфоэпителиомоподобный гепатоцеллюлярный рак, рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Вышеперечисленные гистологические и клеточные характеристики необходимо учитывать в процессе диагностики и дифференциальной диагностики.

115. Степень злокачественности гепатоцеллюлярного рака

Определяют по системе Edmondson, Steiner (основано на сравнении опухолевой ткани с тканью нормальной печени):

GX – степень злокачественности не может быть определена;

GI – высокая степень дифференцировки (опухолевые клетки практически не отличаются от гиперплазированных гепатоцитов, злокачественный характер процесса устанавливается по наличию инвазивного роста);

GII – умеренная степень дифференцировки (клетки напоминают нормальные гепатоциты, но с более крупными и гиперхромными ядрами, в просвете ацинусов содержится желчь);

GIII – низкая степень дифференцировки (опухолевые клетки имеют крупные гиперхромные ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, цитоплазма зернистая, желчных пигментов нет, рост отдельных клеток в сосудистых пространствах);

GIV – недифференцированная / анапластическая карцинома (резкая гиперхромазия ядер, диффузный рост, очаговое веретенноклеточное / мелкоклеточное строение). Метастазы карциномы редко образуются в «цирротической» печени, на фоне цирроза развиваются первичные опухоли.

116. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

116.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – солитарная опухоль без сосудистой инвазии;

T2 – солитарная опухоль с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см;

T3a – множественные опухоли более 5 см;

T3b – одиночная или множественные опухоли с инвазией крупных ветвей воротной и печеночных вен;

T4 – опухоль с прямой инвазией в соседние органы, исключая желчный пузырь, или прорастание висцеральной брюшины.

116.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – есть поражение регионарных лимфатических узлов (ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии).

116.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

116.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT, pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании не менее 3-х лимфатических узлов.

116.5. Оценка фиброза (F)¹:

F0 – сумма баллов 0–4 (от отсутствия фиброза до умеренно выраженного);

F1 – сумма баллов 5–6 (выраженный фиброз или цирроз).

Примечание:

¹ Степень фиброза ткани печени в соответствии со шкалой Ishak является фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов, поэтому в TNM-классификацию ГЦР включен фактор F (табл. 34).

Таблица 34

Морфологические характеристики	Балл	Степень выраженности фиброза
Нет	0	Нет / слабовыраженный фиброз F0
Склерозирование портальных трактов с формированием или без формирования фиброзных прослоек (септ)	1	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов	2	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными прослойками	3	
Обширное фиброзное замещение портальных зон с формированием мостовидных порто-портальных и порто-центральных прослоек	4	
Выраженные мостовидные фиброзные септы с формированием одиночных ложных долек (неполный цирроз)	5	Цирроз / выраженный фиброз F1
Цирроз	6	

116.6. Группировка по стадиям (табл. 35):

Таблица 35

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

117. Другие классификации

117.1. Для определения тактики лечения TNM-стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени, в частности цирроза печени, у большинства пациентов ГЦР. общепризнанная классификация Child–Pugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (табл. 36).

Таблица 36

Параметр	Количество баллов		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Незначительный	Умеренный
Билирубин, мг/дл	≤ 2	2–3	> 3
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновое время			
Секунды до реакции	1–3	4–6	> 6
МНО	< 1,8	1,8–2,3	> 2,3
Энцефалопатия	Нет	Грейд 1–2	Грейд 3–4

Интерпретация:

5–6 баллов – класс А (легкокомпенсированное заболевание);

7–9 баллов – класс Б (значительные нарушения функции);

10–15 баллов – класс С (декомпенсированное заболевание).

117.2. На основании классификации Child–Pugh, а также факторов распространенности опухоли и уровня α-фетопротеина (АФП) разработана оптимальная прогностическая модель Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (табл. 37).

Таблица 37

Параметр	Баллы
Child-Pugh:	
А	0
Б	1
С	2
Характеристика опухоли:	
1 узел и поражение < 50%	0
Много узлов и поражение < 50%	1
Массивное распространение или поражение ≥ 50%	2
АФП:	
< 400 нг/мл	0
> 400 нг/мл	1
Сосудистая инвазия:	
Нет	0
Есть	1

Модели CLIP и TNM приняты для определения тактики лечения пациентов ГЦР на фоне цирроза консенсусом AJCC и American Hepato-Pancreato-Biliary Association (АНРВА) в 2002 г.

117.3. Прогноз ГЦР неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость больных ГЦР не превышает 4–10%. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет от 16% (при III стадии TNM) до 55 % (при I стадии TNM). Общая 3-летняя выживаемость после ОТП – 88%. При химиотерапии медиана выживаемости – 8–13 месяцев, при симптоматической терапии – 5–7 месяцев.

117.4. Фиброламеллярный вариант ГЦР распространен вне эндемических зон по ГЦР, не связан с наличием цирроза любой этиологии и повышенным уровнем АФП. При такой гистологической форме рака прогноз заболевания более благоприятный.

118. Группы риска и сроки наблюдения

К группе повышенного риска ГЦР относятся пациенты с циррозом печени вследствие гепатита В, с высоким титром ДНК вируса гепатита В без цирроза, с гепатитом С и алкогольным циррозом печени. С целью выявления раннего рака проводится УЗИ органов брюшной полости и определение уровня АФП с интервалом в 6–12 месяцев.

119. Диагностические мероприятия

119.1. Оценка клинического статуса пациента (КСП).

119.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), а также антител к вирусам гепатита В и С;

качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита В/С. В случае положительного результата – использование методик количественного определения вирусов, определение антител к вирусам, антигенам (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, альбумин, электролиты – К, Na, Са, Cl);

опухолевые маркеры (АФП, РЭА);

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

119.3. Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика:

ЭКГ;

рентгенография органов грудной клетки;

фиброэзофагогастродуоденоскопия;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сосудов печени и нижней полой вены;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

биопсия опухоли и печени (степень фиброза), цитологическое и гистологическое исследование материала (при АФП > 400 или росте АФП в динамике у пациентов в группах риска, при визуализации очаговых образований и типичной картине ГЦР при компьютерной томографии биопсия печени не проводится).

119.4. По показаниям:

волюмометрия печени, опухоли и остающейся паренхимы печени по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

МРТ;

ангиографическое исследование печени;

ирригоскопия, колоноскопия;

гепатосцинтиграфия.

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса, а также при планировании ортотопической трансплантации печени (ОТП) выполняется компьютерная томография органов грудной полости, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение лапароскопии и/или диагностической лапаротомии.

120. Общие принципы лечения

Лечение каждого пациента ГЦР определяется консилиумом специалистов. Тактика лечения зависит от наличия или отсутствия цирроза печени, распространенности болезни, характера роста опухоли, функциональных резервов печени, а также КСП. Возможные варианты лечения включают хирургическое лечение (резекцию печени и ОТП), рентгеноэндovasкулярные и абляционные методики, лучевую и цитостатическую терапию.

120.1. Хирургическое лечение.

120.1.1. Резекция печени.

Основной метод лечения пациентов с резектабельным раком печени и КСП 0–1 – хирургический. При ограниченных резервах печени последовательное применение ХЭПА и через 3–6 недель предоперационной эмболизации воротной вены (ПЭВВ) с целью увеличения объема остающейся части печени позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и объем кровопотери. При циррозе печени объем остающейся печени должен быть не менее 40%. В данном случае при ХЭПА эмболизационная смесь вводится селективно или суперселективно.

При отсутствии цирроза печени при I–III стадии (TNM) выполняется операция в объеме анатомической резекции печени (лобэктомии, гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии) с лимфодиссекцией печеночно-двенадцатиперстной связки. Предпочтительнее передний доступ при резекции. Показано проведение интраоперационного УЗИ. Резекцию считают R0 при краях отсечения печени без опухолевого роста. При небольших единичных поверхностно расположенных опухолях возможно проведение неанатомических резекций печени.

Возможно комбинированное применение: резекция печени + радиочастотная абляция (РЧА) опухоли.

К критериям нерезектабельности относятся наличие цирроза Child–Pugh B–C, уни- и/или билобарное поражение с невозможностью сохранить более 40% паренхимы печени, инвазия сосудов ворот печени, инвазия НПВ, наличие региональных и отдаленных метастазов, инвазия соседних структур и/или органов, исключая желчный пузырь.

120.1.2. ОТП.

Показаниями для ОТП у пациентов с ГЦР на фоне цирроза являются Миланские критерии (одиночная опухоль ≤ 5 см, 2 или 3 опухоли ≤ 3 см, отсутствие сосудистой инвазии). Очередность пациентов на ОТП определяется согласно формуле Model for End-stage Liver Disease (MELD) с учетом вида цирроза печени:

MELD = 3,8 [уровень билирубина крови (мг/дл)] + 11,2 [МНО] + 9,6 [уровень креатинина крови (мг/дл)] + 6,4 [этиология: 0 – при холестатическом или алкогольном циррозе, 1 – при циррозе другой этиологии].

ОТП проводится пациентам при формуле MELD < 20, что обусловлено различиями в прогнозе после ОТП.

120.2. Адьювантная терапия.

Эффективных схем адьювантной терапии после хирургического лечения нет.

120.3. Абляционные методики.

Показаниями для РЧА являются размер опухолевого узла до 5 см и их количество не более 4. РЧА проводится под ультразвуковым, компьютерным, лапароскопическим контролем или при лапаротомии. Эффект абляции считают полным при достижении 100% некроза опухоли по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ с контрастированием. Исследования выполняются на первой неделе и через 1 месяц после процедуры, в дальнейшем – через 3, 6 месяцев, 1 год (далее – ежегодно).

Такие же показания для чрескожной этаноловой инъекции (ЧЭИ). В опухолевый узел вводится 10–30 мл 96% этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50% уксусная кислота. Как самостоятельный метод паллиативного лечения может использоваться криодеструкция.

120.4. Лучевая терапия.

Лучевая терапия может применяться с паллиативной целью у больных с нерезектабельной опухолью или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия. Лучевая терапия должна проводиться в условиях 3D планирования. При этом подведенная СОД зависит от объема облучения печени (табл. 38).

Таблица 38

Объем печени, %	Доза облучения, Гр
100	30–33
70	42
50	52
30	70

При размерах опухолевых узлов до 6 см и их числом не более 3 возможно проведение стереотаксического облучения при наличии необходимого радиологического оборудования.

120.5. Химиотерапия ГЦР.

Стандартной схемы химиотерапии ГЦР не существует. Возможности химиотерапии ограничены: развивается объективный эффект без значимого повышения выживаемости.

120.6. Паллиативное лечение.

ХЭПА применяется как самостоятельный метод паллиативного лечения. Проводится при нерезектабельных опухолях, а так же как метод терапии сдерживания при планировании ОТП. В качестве терапии сдерживания возможно сочетание ХЭПА и радиочастотной абляции (РЧА).

ХЭПА противопоказана при многоузловом билобарном раке, экстрапеченочных метастазах.

При тромбозе воротной вены и наличии артерио-портального шунта возможно проведение только суперселективной ХЭПА.

120.7. Резюме по лечению.

Алгоритм лечения пациентов ГЦР представлен на рис. 4.

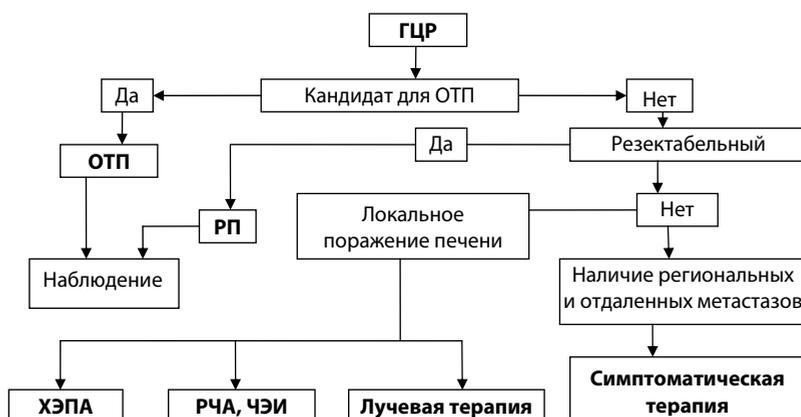


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов ГЦР

121. Наблюдение, сроки и объем обследования

121.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;
 второй год – 1 раз в 6 месяцев;
 в последующем (пожизненно) – 1 раз в год;
 ежемесячное наблюдение с консультацией в центре трансплантации – после ОТП в течение первых 6 месяцев.

121.2. Объем обследования:

общий и биохимический анализ крови;
 онкомаркер (АФП);
 УЗИ и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
 рентгенография органов грудной клетки;
 фиброгастродуоденоскопия – по показаниям;
 ангиография – по показаниям;
 МРТ органов брюшной полости – по показаниям;
 скintiграфия костей скелета – по показаниям.

ГЛАВА 14

ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (C22.1, C23–C24)

В структуре первичных злокачественных опухолей печени холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) встречается в 10 раз реже ГЦР. В структуре злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта на долю ХЦР приходится всего 3%.

Прогноз ХЦР неблагоприятный. При выполнении паллиативных желчеотводящих операций, эндобилиарном дренировании и стентировании, а также изолированной химио- и лучевой терапии продолжительность жизни больных не превышает 3–16 месяцев. При условии радикального лечения общая пятилетняя выживаемость больных раком желчного пузыря составляет 5–10%, ХЦР – 10–40%.

Рак внутриспеченочных желчных протоков (C22.1)

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания ХЦР увеличилось в 2,2 раза: с 19 в 2001 г. до 41 в 2010 г.

В 2010 г. зарегистрирован 41 новый случай заболевания раком этой локализации (21 случай – среди мужчин и 20 – среди женщин).

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил $0,4^0/_{0000}$ для мужчин – $0,5^0/_{0000}$ для женщин – $0,4^0/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,2^0/_{0000}$, $0,4^0/_{0000}$, $0,1^0/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 38 больных (20 мужчин и 18 женщин). Болезненность в целом по республике составила $0,4^0/_{0000}$ у мужчин – $0,5^0/_{0000}$ у женщин – $0,4^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 42 больных раком этой локализации (21 мужчина и 21 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $0,4^0/_{0000}$ у мужчин – $0,5^0/_{0000}$ у женщин – $0,4^0/_{0000}$, а стандартизованный – $0,3^0/_{0000}$, $0,4^0/_{0000}$, $0,2^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 69,2%, у мужчин – 60,0%, у женщин – 78,9%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком внутриспеченочных желчных протоков выглядело следующим образом: 1,0 – среди всего населения, 1,0 – у мужчин, 1,0 – у женщин.

Рак желчного пузыря (C23)

В последние десять лет в Республике Беларусь злокачественными опухолями желчного пузыря ежегодно заболело от 100 до 120 человек.

В 2010 г. зарегистрирован 101 новый случай заболевания раком этой локализации (19 – среди мужчин и 82 – среди женщин). У 5 больных (5,0%) установлена I стадия заболевания, у 21 (20,8%) – II, у 32 (31,7%) – III, у 35 (34,7%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком желчного пузыря для всего населения республики составил $1,0^{0/0000}$ для мужчин – $0,4^{0/0000}$ для женщин – $1,6^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,5^{0/0000}$, $0,3^{0/0000}$, $0,7^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состоял на учете 151 больной (29 мужчин и 122 женщины). Болезненность в целом по республике – $1,6^{0/0000}$ у мужчин – $0,^{0/0000}$ у женщин – $2,4^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 82 больных раком желчного пузыря (16 мужчин и 66 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $0,8^{0/0000}$ у мужчин – $0,4^{0/0000}$ у женщин – $1,3^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,4^{0/0000}$, $0,3^{0/0000}$, $0,5^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность среди всего населения и у женщин была 73,5%, у мужчин – 73,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком этой локализации выглядело следующим образом: 0,81 – среди всего населения, 0,84 – у мужчин, 0,80 – у женщин.

Рак внепеченочных желчных протоков (C24)

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания злокачественными опухолями внепеченочных желчных протоков увеличилось почти в два раза: с 61 в 2001 г. до 116 в 2010 г.

В 2010 г. было зарегистрировано 60 новых случаев заболевания раком внепеченочных желчных протоков и других отделов желчевыводящих путей среди мужчин и 56 среди женщин. У 25 больных (21,6%) установлена I стадия заболевания, у 41 (35,3%) – II, у 27 (23,3%) – III, у 16 (13,8%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями этой локализации для всего населения республики составил $1,2^{0/000}$ для мужчин – $1,3^{0/000}$ для женщин – $1,1^{0/000}$. Стандартизованный показатель заболеваемости в целом по республике – $0,7^{0/000}$, среди мужчин – $1,0^{0/000}$, среди женщин – $0,5^{0/000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики на учете состояло 253 больных (131 мужчина и 122 женщины). Болезненность в целом по республике – $2,6^{0/0000}$ у мужчин – $2,9^{0/0000}$ у женщин – $2,4^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 79 больных злокачественными опухолями этой локализации (38 мужчин и 41 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил $0,8^{0/000}$ для всех категорий населения (и мужчин, и женщин), а стандартизованный – $0,5^{0/0000}$ для всего населения, $0,7^{0/0000}$ – для мужчин и $0,4^{0/0000}$ – для женщин.

Одногодичная летальность в целом – 59,1%, у мужчин – 57,1%, у женщин – 61,1%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,68 – среди всего населения, 0,63 – у мужчин, 0,73 – у женщин.

122. Гистологическая классификация

90% ХЦР составляют аденокарциномы и 10% – плоскоклеточная карцинома. Аденокарциномы разделяют на нодулярную, склерозирующую и папиллярную.

123. Определение степени злокачественности холангиокарцином

Основано на оценке процентного соотношения железистого компонента опухоли:

G1 – 2КА>:>48DD5@5=F8@>20==00 E>;0=38>:0@F8=><0 (> 95% железистого компонента);

G2 – С<5@5==> дифференцированная холангиокарцинома (50–95% железистого компонента);

G3 – =87:>48DD5@5=F8@>20==00 E>;0=38>:0@F8=><0 (< 50% железистого компонента);

G4 – =548DD5@5=F8@>20==00 :0@F8=><0 (=5B 65;57).

124. Анатомические варианты и прогноз

К ХЦР относятся рак желчного пузыря (РЖП, С23), интрапеченочный ХЦР (ИХЦР, С22.1), воротный ХЦР (ВХЦР, или опухоль Клацкина, С24) и дистальный ХЦР (ДХЦР, С24)¹ (рис. 5).

Примечание:

¹ В 25% случаев рак Фатерова соска является холангиокарциной.

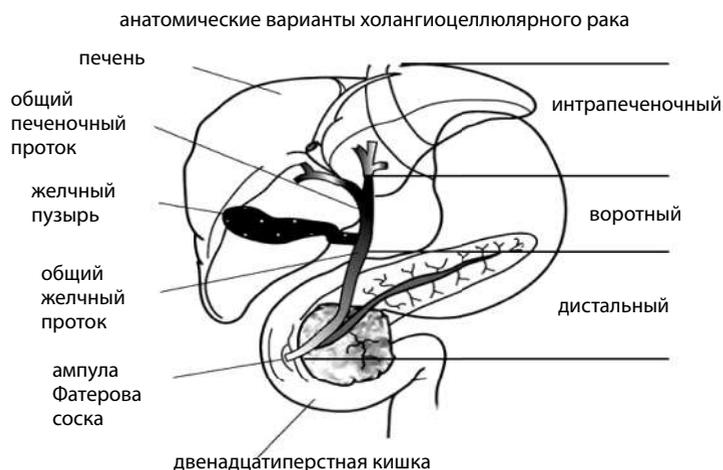


Рис. 5. Анатомические варианты холангиоцеллюлярного рака

125. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Для каждого анатомического варианта ХЦР разработано TNM стадирование, для ВХЦР дополнительно применяется классификация Bismuth–Corlette.

125.1. TNM классификация рака желчного пузыря.

125.1.1. Т – первичная опухоль:

Тх – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Т0 – первичная опухоль не определяется;

Тis – рак in situ;

Т1 – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;

Т1а – опухоль прорастает в собственную пластинку;

Т1б – опухоль прорастает в мышечный слой;

T2 – опухоль прорастает в перимускулярную соединительную ткань; нет распространения на серозу или врастания в печень;

T3 – опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, ДПК, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, экстрапеченочные желчные протоки);

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию или инвазия 2 и более органов и структур;

125.1.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение лимфатических узлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и/или воротной вены;

N2 – поражение парааортальных, паракавадных, верхних мезентериальных и/или чревных лимфатических узлов.

125.1.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

125.1.4. Группировка по стадиям (табл. 39):

Таблица 39

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

125.2. TNM- классификация ИХЦР.

125.2.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – одиночный узел без сосудистой инвазии;

T2a – одиночный узел с сосудистой инвазией;

T2b – множественные узлы с или без сосудистой инвазии;

T3 – опухоль прорастает висцеральную брюшину или прямая инвазия в другие соседние органы и структуры;

T4 – опухоль с перипротоковой инвазией.

125.2.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – есть поражение регионарных лимфатических узлов.

125.2.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

125.2.4. Группировка по стадиям (табл. 40):

Таблица 40

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IVA	T4	N0	M0
	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

125.3. TNM- классификация ВХЦР.

125.3.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – опухоль ограничена желчным протоком с распространением на мышечный слой или фиброзную ткань;

T2a – опухоль распространяется за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;

T2b – опухоль распространяется в окружающую печеночную паренхиму;

T3 – опухоль прорастает в ипсилатеральную ветвь воротной вены или печеночной артерии;

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или ее ветви с обеих сторон; инвазия общей печеночной артерии; распространение опухоли на протоки 2 порядка с обеих сторон; ипсилатеральное поражение протоков 2 порядка с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии.

125.3.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и/или воротной вены;

N2 – поражение парааортальных, паракавадных, верхних мезентериальных и/или чревных лимфатических узлов.

125.3.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

125.3.4. Группировка по стадиям (табл. 41):

Таблица 41

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a–b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

125.3.5. Классификация Bismuth–Corlette (табл. 42):

Таблица 42

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночных протоков
Тип IIIA	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIB	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

125.4. TNM- классификация ДХЦР.

125.4.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – опухоль ограничена стенкой протока гистологически;

T2 – опухоль распространяется за пределы стенки протока;

T3 – инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию;

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или ее ветви с обеих сторон; инвазия общей печеночной артерии; распространение опухоли на протоки 2 порядка с обеих сторон; ипсилатеральное поражение протоков 2 порядка с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии.

125.4.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – есть поражение регионарных лимфатических узлов.

125.4.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

125.4.4. Группировка по стадиям (табл. 43):

Таблица 43

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	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

126. Диагностические мероприятия

126.1 Оценка клинического состояния пациента.

126.2 Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамил-транспептидаза, холестерин, альбумин, электролиты – K, Na, Ca, Cl);

маркеры гепатитов (по показаниям);
 опухолевые маркеры (АФП, РЭА);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

126.3 Методы инструментальной, инвазивной и интраскопической диагностики:

ЭКГ;

рентгенография органов грудной клетки;

фиброэзофагогастродуоденоскопия;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением и холангиографией;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цветное дуплексное картирование;

прямые методы контрастирования желчных протоков (ретроградная панкреатохолангиография (РПХГ) и (или) чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ)) (протяженность и точную локализацию опухоли при полной билиарной обструкции можно установить при сочетании РПХГ и ЧЧХГ);

морфологическая верификация опухоли согласно классификации ВОЗ: трепанобиопсия, тонкоигольная биопсия опухоли, соскоб опухоли при планировании паллиативного лечения (не обязательна при планировании радикального хирургического вмешательства);

ангиографическое исследование печени (по показаниям).

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса выполняется компьютерная томография органов грудной полости, лапароскопия. Допустимо также выполнение диагностической лапаротомии.

127. Общие принципы лечения

Единственный метод радикального лечения – хирургический.

127.1. Хирургическое лечение.

127.1.1. Резектабельность опухоли зависит от ее локализации и составляет 91% при ДХЦР, 60% при ИХЦР и 56% при ВХЦР. При радикальной операции достаточный край отсечения протоков – 5 мм. Операция считается R0, если края отсечения протоков и печени при срочном и плановом исследованиях без опухолевого роста.

127.1.2. Критерии резектабельности для ХЦР следующие:

отсутствие отдаленных метастазов в печени или метастазов в чревных и ретропанкреатических (исключая ДХЦР) лимфатических узлах;

отсутствие инвазии воротной вены и общей печеночной артерии;

отсутствие инвазии в соседние органы;

отсутствие отдаленных экстрапеченочных метастазов.

127.1.3. Дополнительные специфические критерии нерезектабельности ВХЦР:

вовлечение печеночных протоков второго порядка с обеих сторон;

врастание или тромбоз ствола воротной вены;

атрофия одной доли печени при врастании опухоли в ветвь противоположной половины печени;

атрофии одной доли и поражение обеих ветвей печеночных протоков или печеночной артерии.

127.1.4. Радикальной операцией при ДХЦР является панкреатодуоденальная резекция (ПДР, операция Уиппла) с удалением региональных лимфоузлов единым блоком со срочным исследованием края отсечения протока. Предпочтительнее выполнение пилоросохранной ПДР, главное преимущество которой – сокращение времени операции.

127.1.5. При T1a РЖП, выявленного во время холецистэктомии, хирургическое лечение не требуется. Резекция печени с тканями в ложе удаленного желчного пузыря показана при более глубокой инвазии опухоли после исключения отдаленных метастазов и признаков нерезектабельности по данным методов диагностики, включая лапароскопию в ближайший срок после холецистэктомии.

127.1.6. При выявленном РЖП выполняется расширенная холецистэктомия с резекцией S4–5 сегментов печени, окружающих ложе желчного пузыря, в объеме R0 (края отсечения печени и протоков без опухолевого роста) единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами (ворот печени, гастропеченочной связки, ретродуоденальных) с или без резекции желчных протоков в зависимости от распространенности опухоли. При ВХЦР выполняется:

резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с формированием гепатико-еюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с резекцией SIVb (и/или S1) сегмента печени и формированием гепатико-еюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с гемигепатэктомией и удалением S1 и формированием гепатико-еюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха + лимфодиссекция с расширенной гемигепатэктомией и удалением S1 и формированием гепатико-еюноанастомоза. Выполнение обширной резекции печени с удалением S1 и резекцией воротной вены повышает резектабельность при III–IV стадиях ВХЦР и 5-летнюю выживаемость.

127.1.7. При ИХЦР выполняется резекция печени. Формирование билиодигестивных анастомозов возможно на управляемых дренажах. Предпочтительнее выполнять билиодигестивные анастомозы на петле по Ру.

127.2. Предоперационная эмболизация воротной вены повышает объем остающейся паренхимы печени при ее резекции и показана при объеме остающейся паренхимы < 25%. Операция выполняется через 3–5 недель после эмболизации воротной вены. При наличии явлений механической желтухи возможна предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей (чрескожно чреспеченочно, реже транспиллярно или при лапаротомии). Необходимость рутинного применения предоперационного дренирования протоков вследствие механической желтухи при возможности радикальной операции diskutabelна.

127.3. Адьювантная химиотерапия. Стандартные режимы не определены. Применяются следующие схемы:

флуороурацил (монотерапия в различных режимах);

гемицитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия еженедельно в течение 3 недель четырехнедельного цикла (2 цикла).

127.4. При хирургическом лечении R1–2 возможно проведение химиотерапии, лучевой терапии, химиолучевого лечения или симптоматической терапии.

127.5. Паллиативные хирургические и интервенционные вмешательства. Паллиативные желчеотводящие операции имеют право на свое существование как операции выбора при крайне тяжелом состоянии пациентов, а так же как

первый этап перед радикальным оперативным вмешательством при нерезектабельном раке с целью последующего паллиативного лечения:

чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) с последующим стентированием;

трансдуоденальное бужирование и стентирование;

эндопротезирование (стентирование);

реканализация опухоли на транспеченочных дренажах;

формирование билиодигестивных анастомозов (в том числе и на транспеченочных дренажах).

Все паллиативные вмешательства направлены на восстановление проходимости желчных протоков, обеспечение оттока желчи, ликвидацию холангита и на создание условий для последующего лечения.

127.6. Паллиативная и адъювантная лучевая терапия.

127.6.1. При ИХЦР лучевая терапия проводится, как и при ГЦР.

127.6.2. При ВХЦР и ДХЦР проводится 3D планирование лучевой терапии на основании данных компьютерной томографии с толщиной среза 1–3 мм, данных инвазивных методов обследования и/или после маркировки зоны опухоли во время операции. GTV соответствует размерам опухоли по данным компьютерной томографии или МРТ. В СТВ входит GTV + 1,5 см и зона регионального метастазирования (зона чревных лимфоузлов, ворот печени и панкреатодуоденальная зона). РТВ включает дополнительно 0,5–1,0 см от края СТВ. Подводится дистанционно СОД в 45–50 Гр, РОД 1,8–2,0 Гр и внутрисветно 20–30 Гр при наличии катетера в желчных протоках. Применение внутрисветной лучевой терапии (брахитерапии) с паллиативной или адъювантной целью позволяет уменьшить число послеоперационных рецидивов в области анастомозов печеночных протоков (операция с формированием анастомоза на дренаже + внутрисветовая лучевая терапия), продлить жизнь и улучшить ее качество.

127.6.3. Проводят внутрисветовую лучевую терапию фракционно, в эквивалентной СОД 60 Гр.

Внутрисветовую лучевую терапию проводят больным местно-распространенным раком проксимальных желчных протоков спустя 2–3 недели после выполнения ЧЧХС.

Через 3 месяца после лечения при отсутствии данных за формирование постлучевой рубцовой стриктуры печеночных протоков удаляют транспеченочные катетеры. При наличии формирующейся постлучевой стриктуры печеночных протоков в зону облучения устанавливают сетчатые саморасправляющиеся стенты различного типа.

127.7. Химиотерапия ХЦР.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие схемы химиотерапии:

127.7.1. Гемцитабин + цисплатин (GemCis).

127.7.2. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² внутривенно в течение 30 мин;

цисплатин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й и 8-й дни.

Повторение курса – через каждые 3 недели (до 8 курсов, или до 24 недель).

127.7.3. Гемцитабин 1000–1250 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1-й и 8-й дни;

цисплатин 60–75 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день (через каждые 3 недели; до 8 курсов, или до 24 недель).

127.7.4. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия еженедельно в течение 3 недель 4-недельного цикла (до прогрессирования заболевания).

127.7.5. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни;

капецитабин 650 мг/м² внутрь 2 раза в день в 1–14-й день 3-недельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

127.7.6. GEMOX:

гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й день;

оксалиплатин 100 мг/м² внутривенно во 2-й день 2-недельного цикла.

127.7.7. Оксалиплатин 100–130 мг/м² внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день;

капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день с 1–14-й день 3-недельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

127.7.8. Цисплатин 60 мг/м² внутривенно в виде часовой инфузии в 1-й день; капецитабин 1250 мг/м² внутрь 2 раза в день в 1–14-й день 3-недельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

127.7.9. Капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день в 1–14-й день 3-недельного цикла (до развития прогрессирования заболевания или побочных реакций).

127.7.10. Флуороурацил (монотерапия в различных режимах).

127.7.11. Флуороурацил 750–1000 мг/м² внутривенная непрерывная инфузия в 1–5-й день;

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенное вливание со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

127.7.12. Кальция фолинат 25 мг/м² внутривенно в течение 2-часовой инфузии в 1–5-й день;

флуороурацил 375 мг/м² внутривенно болюсно.

Интервал – 4 недели.

Проводится 8–12 курсов химиотерапии, эффект от которой оценивается каждые 3 месяца.

127.8. Химиолучевое лечение.

Возможно проведение химиолучевого лечения. Применяются схемы с флуороурацилом и/или гемцитабином (см. выше) вместе с лучевой терапией с 3D планированием.

128. Наблюдение, сроки и объем обследования

128.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

128.2. Объем обследования:

общий и биохимический анализ крови;

онкомаркеры (АФП, РЭА);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям:

КТ органов брюшной полости;

холангиография (при наличии дренажа);

ФЭГДС;

МРТ органов брюшной полости;

сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 15

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C25.0)

В течение последних десяти лет количество ежегодно регистрируемых случаев заболевания злокачественными опухолями поджелудочной железы в Беларуси практически не изменялось: в год заболело около 800–900 человек.

В 2010 г. в республике раком поджелудочной железы заболело 902 человека (467 мужчин и 435 женщин). У 31 пациента (3,4%) установлена I стадия заболевания, у 180 (20,0%) – II, у 277 (30,7%) – III, у 310 (34,4%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком поджелудочной железы для всего населения республики составил $9,3^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ для мужчин – $10,4^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ для женщин – $8,4^{\circ}/_{0000^{\circ}}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $5,5^{\circ}/_{0000^{\circ}}$, $7,6^{\circ}/_{0000^{\circ}}$, $4,0^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 860 пациентов раком поджелудочной железы (406 мужчин и 454 женщины). Болезненность в целом по республике – $8,9^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ у мужчин – $9,0^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ у женщин – $8,8^{\circ}/_{0000^{\circ}}$.

В 2010 г. умерло 758 пациентов (416 мужчин и 342 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности в целом составил $7,8^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ у мужчин – $9,2^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ у женщин – $6,6^{\circ}/_{0000^{\circ}}$, а стандартизованный – $4,6^{\circ}/_{0000^{\circ}}$, $6,9^{\circ}/_{0000^{\circ}}$, $3,1^{\circ}/_{0000^{\circ}}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 79,1%, у мужчин – 80,9%, у женщин – 76,8%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком поджелудочной железы выглядело следующим образом: 0,84 – среди всего населения, 0,89 – у мужчин, 0,79 – у женщин.

129. Гистологическая классификация

Гистологическая классификация (табл. 44) приводится согласно 3 изданию международной Гистологической классификации опухолей экзокринной части поджелудочной железы.

Таблица 44

8041/3	Мелкоклеточная карцинома, БДУ
8042/3	Овсяно-клеточная карцинома
8043/3	Мелкоклеточная карцинома
8044/3	Мелкоклеточная карцинома, промежуточно-клеточный 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

Продолжение таблицы на с. 146

Начало таблицы на с. 145

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	Паритетально-клеточная карцинома
8246/3	Нейроэндокринная карцинома, БДУ
8255/3	Смешанноклеточная аденокарцинома
8260/3	Папиллярная аденокарцинома, БДУ
8310/3	Светлоклеточная аденокарцинома, БДУ
8320/3	Зернистоклеточная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8441/3	Серозная цистоаденокарцинома
	Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома:
8453/2	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

130. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

130.1. Правила классификации.

Классификация применима к ракам экзокринного отдела и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, включая карциномы. Обязательно должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания.

131. Анатомические части

C.25.0 – головка поджелудочной железы¹;

C25.1 – тело поджелудочной железы²;

C25.2 – хвост поджелудочной железы³;

C25.3 – проток поджелудочной железы;

C25.4 – панкреатический островок (островок Лангерганса) (эндокринная часть поджелудочной железы).

Примечания:

¹ К опухолям головки поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от левого края верхней мезентериальной вены. Крючковидный отросток – часть 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.

132. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными узлами являются перипанкреатические узлы, которые можно подразделить на:

верхние – расположены сверху от головки и тела;

нижние – расположены снизу от головки и тела;

передние – передние панкреатикодуоденальные, пилорические (только для головки) и проксимальные брыжеечные;

задние – задние панкреатикодуоденальные, общего желчного протока и проксимальные брыжеечные;

селезеночные – ворота селезенки и хвост поджелудочной железы (только для опухолей тела и хвоста);

чревные – только для опухолей головки.

133. Клиническая классификация TNM (7-е изд., 2009)

133.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ¹;

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой, 2 см или меньше в наибольшем измерении;

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой, более 2 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T4 – опухоль поражает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

Примечание:

¹Tis включает также классификацию «PanIN-III».

133.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарное метастазирование недоступно оценке;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

133.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – отсутствие отдаленного метастазирования;

M1 – наличие отдаленного метастазирования.

133.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N:

pM1 – отдаленный метастаз, подтвержденный микроскопически²;

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 10 или более лимфатических узлов.

Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 10, случай классифицируется как pN0.

Примечание:

²pM0 и pMX являются недействующими категориями.

- 133.5. 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.
- 133.6. Группировка по стадиям (табл. 45):

Таблица 45

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	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

134. Резюме (табл. 46):

Таблица 46

T1	В пределах поджелудочной железы ≤ 2 см
T2	В пределах поджелудочной железы > 2 см
T3	За пределами поджелудочной железы
T4	Чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия
N1	Регионарные

135. Диагностические мероприятия

135.1. Обязательный объем обследования:

135.1.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

анализ на носительство гепатита В (HbSAg);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

амилаза мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, амилаза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, холестерин, электролиты – К, Na, Са, Cl);

опухольный маркер – СА 19-9 (при условии нормального уровня билирубина и отсутствия признаков холангита);

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

135.1.2. Инструментальные методы исследования:

физикальное обследование;

пальцевое исследование прямой кишки;

компьютерная ангиография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (динамическое трехфазное исследование);

фиброгастродуоденоскопия;

рентгенография органов грудной клетки;

рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства;
ЭКГ.

135.2. По показаниям выполняются:

биопсия опухоли (чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли под КТ-, УЗИ-контролем; тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли под эндо- и УЗИ-контролем);

эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ);
чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ); фиброколоноскопия;
магнитно-резонансная томография (МРТ);

магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ);

эндоультрасонография;

ирригоскопия;

лапароскопия;

торакоскопия;

ультразвуковое доплеровское исследование чревного ствола и его ветвей,
воротной вены, мезентериальных сосудов;

компьютерная томография органов грудной клетки.

135.3. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной тактики (табл. 47):

Таблица 47

Клиническое подозрение на опухоль или признаки расширения панкреатического и/или желчного протока				
↓				
Спиральная компьютерная ангиотомография, УЗИ, СА-19-9				
↓				
Опухоль (-)	Опухоль (+)			
МРТ/МРХПГ ЭРХПГ ЭндоУЗИ	М1	Нерезектабельная опухоль M0	Резектабельная опухоль, M0	
↓	↓	↓	↓	
Окончательный диагноз, лечение	Морфологическая верификация диагноза		Ликвидация желтухи, морфологическая верификация диагноза	
	↓	↓	↓	
	Паллиативные хирургические вмешательства и/или химиотерапия	Паллиативные хирургические вмешательства и/или ХТ, ХЛТ	Хирургическое лечение	
			↓	↓
			R0	R1-2
↓	↓	↓	↓	
ХТ	ХТ	ХТ или ХЛТ		

136. Общие принципы лечения

Лечение рака поджелудочной железы (далее – ПЖ) может быть хирургическим, химиотерапевтическим, химиолучевым, комбинированным или симптоматическим. В выборе метода лечения исходят из данных предоперационной инструментальной оценки наиболее вероятной морфологической сущности

опухоли, ее резектабельности, учитывают возраст больного, его соматический статус, наличие таких осложнений, как механическая желтуха, нарушение эвакуации из желудка, кишечная непроходимость. Важнейшим фактором является локализация опухоли, предрасполагающая различный объем операции.

Все современные методы хирургического лечения рака ПЖ можно подразделить на радикальные и паллиативные.

136.1. Радикальное хирургическое лечение больных раком ПЖ основано на применении следующих хирургических операций:

гастропанкреатодуоденальная (проксимальная, панкреатодуоденальная) резекция (ГПДР);

панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия);

дистальная (левосторонняя, корпорокаудальная или субтотальная) резекция поджелудочной железы.

136.1.1. Стандартная ГПДР 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:

узлы правой стороны гепатодуоденальной связки: верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и вокруг пузырного протока (N12b1, 12b2, 12c);

задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N13a, 13b);

лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии от ее устья у аорты до уровня нижней панкреатодуоденальной артерии (N14a, 14b);

передние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N17a, 17b); дополнительно иссекаются лимфоузлы передне-верхней области общей печеночной артерии (N8a).

136.1.2. Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). В настоящее время четких показаний к выполнению ППДР нет. Данный вид оперативного вмешательства не стоит проводить при наличии у больного сопутствующей язвенной болезни желудка, распространении опухоли на желудок и на луковицу двенадцатиперстной кишки, невозможности выполнить адекватный объем лимфодиссекции инфрапилорических лимфатических узлов.

136.1.3. Дистальная резекция ПЖ выполняется при локализации опухоли в ее хвосте и/или теле. 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, достигнутым 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 ПЖ пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, селезеночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Эта операция дополняется удалением лимфатических узлов в соответствии с анатомической классификацией следующих групп:

вокруг чревного ствола (N9);
 в воротах селезенки (N10);
 вдоль селезеночной артерии (N11);
 по нижнему краю тела и хвоста железы (N18).

136.1.4. Тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ).

136.1.4.1. 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.

136.1.4.2. 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.

136.1.4.3. Реконструктивный этап менее сложен, чем при ГПДР: он включает создание лишь двух анастомозов – билиодигестивного и желудочно-кишечного, методика формирования которых соответствует применяемой при ГПДР.

136.1.5. Рентгенологический критерий 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.

136.1.6. 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.

136.1.7. Критерии нерезектабельности рака ПЖ: инфильтрация опухолью верхнебрыжеечной артерии по окружности более 180°; инфильтрация опухолью чревного ствола на 180° по окружности и более; окклюзия верхнебрыжеечной / портальной вены без возможности реконструкции сосудов.

136.1.8. Любые виды хирургических операций выполняются после купирования механической желтухи при цифрах общего билирубина в крови больных ниже 100 мкмоль/л.

137. 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 больных. 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.

137.1. Билиарная декомпрессия при механической желтухе.

137.1.1. Показания:

как первый этап лечения больных резектабельным раком ПЖ, осложненным механической желтухой;

при нерезектабельном раке ПЖ, но при отсутствии внутривенных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени.

137.1.2. При выборе метода желчеотведения необходимо учитывать:

уровень опухолевой обструкции билиарного дерева;

распространенность опухолевого поражения и состояние больного, то есть планируется ли после билиарной декомпрессии удаление опухоли;

прогнозируемое время жизни больного после желчеотведения, если радикальная операция не планируется;

угроза осложнений и качество технологического исполнения того или иного метода желчеотведения.

137.2. Интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков.

137.2.1. Применяемые в настоящее время билиодигестивные анастомозы:

холецистоэюноанастомоз;

холецистогастроанастомоз;

холецистодуоденоанастомоз;

холедоходуоденоанастомоз;

холедохоэнтероанастомоз;

гепатикоэнтероанастомоз.

137.2.2. Анастомозы с желчным пузырем наиболее просты и безопасны. Однако формирование их может быть выполнено только при достаточно высоком (более 1 см от края опухолевой инвазии) уровне впадения пузырного протока в общий желчный проток.

137.2.3. Анастомозы с общим желчным протоком – более сложный и рискованный вид желчной декомпрессии при нерезектабельном раке ПЖ.

137.2.4. Гепатикоэюноанастомоз 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, так как это практически исключает рецидив желтухи и холангит в позднем периоде. Указанный анастомоз предпочтителен среди больных неоперабельным билиопанкреатодуоденальным раком, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни больного более 6 месяцев.

Выполнение холецистогастро- и холецистодуоденоанастомоза допустимы лишь в единичных случаях в качестве вынужденного вмешательства, например при обширном метастазировании опухоли в лимфатические узлы корня брыжейки тонкой кишки, а также при крайне тяжелом состоянии больных, когда нужно максимально сократить продолжительность операции.

137.3. Наружное дренирование выполняется в виде:

холецистостомии (может осуществляться как лапароскопическая холецистостомия (ЛХС), так и чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ, КТ);

гепатикостомии;

эндоскопического билиарного дренирования и стентирования;

чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков.

Этот тип оперативного вмешательства крайне неблагоприятен у тяжелых больных, поскольку заведомо обрекает их на существование наружного желч-

ного свища. Однако иногда эта операция – единственно возможный способ сохранения жизни больным.

137.4. Для устранения непроходимости двенадцатиперстной кишки используют в основном гастроэнтероанастомоз. Более оправдано применение переднего впередиободочного гастроэнтероанастомоза на 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.

138. Химиотерапия

138.1. Кальция фолинат 20 мг/м² в вену в течение 10 мин;

флуороурацил 425 мг/м² в вену в течение 10 мин.

Препараты вводят в 1–5-й день 6 курсов. Интервал между курсами – 4 недели.

138.2. Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия в вену в течение 30 мин) в 1-й, 8-й и 15-й дни, 6 курсов. Интервал между курсами – 4 недели.

138.3. Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия 30 мин) раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва – 3 еженедельных введения, затем – 2-недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

138.4. FOLFIRINOX:

оксалиплатин 85 мг/м² в вену в течение 2 часов;

кальция фолинат 400 мг/м² в вену в течение 2 часов;

иринотекан 180 мг/м² через 30 мин в вену в течение 90 мин через Y-коннектор;

флуороурацил 400 мг/м² инфузия в вену струйно в течение 46 часов после введения оксалиплатина.

Повторные курсы – через 2 недели.

139. Химиолучевая терапия

139.1. Химиотерапия:

флуороурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й день первой и последней (обычно 1-й и 5-й) недель лучевой терапии.

139.2. Проводится 3D конформная лучевая терапия на фоне проведения химиотерапии в РОД 1,8 Гр, СОД 45–54 Гр (при необходимости с оптимизацией дозы, то есть с использованием модуляции интенсивности дозы (IMRT), на послеоперационное ложе опухоли, проекцию регионарных лимфатических узлов; ложем опухоли считается проекция опухоли на заднюю стенку живота). 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 химиолучевая терапия проводится через 6–8 недель после операции.

139.3. Лучевая терапия обычно проводится с двух (AP–PA) или нескольких противоположных полей с защитой спинного мозга (максимум СОД не более 45 Гр при резектабельных опухолях или при адьювантном облучении; при нерезектабельных опухолях или при предоперационном облучении – максимум СОД не более 45 Гр в объеме облучения спинного мозга не более 0,03 см³), ограничением облучения печени (средняя СОД не должна превышать 30 Гр при нерезектабельных опухолях или при предоперационном облучении и 25 Гр – при резектабельных опухолях или при адьювантном облучении), почек (общий объем почечной паренхимы, включаемый в зону облучения, не должен превышать

2/3 одной почки), сердца (не более 30% миокарда получают дозу в 40 Гр), желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки (максимум СОД не более 55 Гр; не более 30% объема каждого из указанных органов получает дозу в интервале 45–55 Гр при нерезектабельных опухолях или при предоперационном облучении; не более 10% объема каждого из указанных органов получает дозу в интервале 50–54 Гр при резектабельных опухолях или при адьювантном облучении). При использовании боковых полей дозы, подводимых с одного бокового поля, не должны превышать 20 Гр.

У всех пациентов применяется положение «лежа на спине» при симуляции и лечении.

140. Лечение по стадиям

140.1. Стадия IA–B:

хирургическое лечение;

адьювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме флуороурацил + кальция фолинат);

химиолучевая терапия при R1 резекции.

140.2. Стадия IIA–B, III:

хирургическое лечение при резектабельных опухолях;

адьювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме флуороурацил + кальция фолинат);

химиолучевая терапия при нерезектабельных, а также в случаях при R1–2 резекции;

паллиативные хирургические вмешательства.

140.3. Стадия IV:

химиотерапия;

паллиативные хирургические вмешательства;

симптоматическая терапия.

140.4. Рецидив рака ПЖ:

химиотерапия;

паллиативные хирургические вмешательства;

химиолучевая терапия.

141. Наблюдение, сроки и объем обследования

141.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

141.2. Объем наблюдения:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

опухольный маркер СА 19-9;

инструментальное исследование (УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенологическое исследование легких);

консультация смежных специалистов (гинеколог);

фиброколоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, МРТ, скинтиграфия костей скелета, лапароскопия, КТ – по показаниям.

ГЛАВА 16

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (GIST)

Гастроинтестинальные опухоли (GIST) составляют 1% всех новообразований желудочно-кишечного тракта, однако среди сарком количество их достигает 80%. Наиболее частой локализацией GIST является желудок. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется порядка 11 случаев с GIST (0,12 на 100 тыс. населения). По данным американского регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США ежегодно регистрируется 3–4 тыс. подобных случаев, что составляет 0,32 на 100 тыс. населения (0,34 – у мужчин и 0,31 – у женщин), что свидетельствует о недостаточно налаженном в Беларуси учете данного вида злокачественного новообразования. По данным SEER, средний возраст заболевших составляет 60 лет, распространенность – 1,62 на 100 тыс., трехлетняя выживаемость таких больных 73%.

142. Гистологическая диагностика

Диагноз GIST основывается на данных световой микроскопии и иммуногистохимического исследования (95% опухолей CD117 позитивны, 80% CD34 также позитивны). Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117 окрашивания. Наличие мутации в генах KIT и PDGFRA может подтвердить диагноз GIST в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117 – негативные GIST).

Обязательно должен быть определен митотический индекс, который определяется путем подсчета числа митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив 40x, общая площадь исследуемого материала в 50 полях составляет 5 мм²).

Определение степени дифференцировки GIST (табл. 48):

Таблица 48

Низкий митотический индекс	Частота митозов 5 и менее в 50 полях зрения
Высокий митотический индекс	Частота митозов более 5 в 50 полях зрения

143. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

143.1. 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.

143.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах¹;
 N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Примечание:

¹Регионарные 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.

143.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

143.4. Группировка по стадиям (табл. 49):

Таблица 49

GIST желудка ¹				
Стадия IA	T1, T2	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия II	T1, T2	N0	M0	Высокий митотический индекс
	T4	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Высокий митотический индекс
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий митотический индекс
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой митотический индекс
	Любая T	Любая N	M1	Любой митотический индекс
GIST тонкого кишечника ²				
Стадия I	T1, T2	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Высокий митотический индекс
	T4	N0	M0	Низкий митотический индекс
Стадия IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	Высокий митотический индекс
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой митотический индекс
	Любая T	Любая N	M1	Любой митотический индекс

Примечание:

¹Критерии стадирования для опухолей желудка могут применяться у первичных солитарных GIST сальника;

²Критерии стадирования для опухолей тонкого кишечника могут применяться при GIST пищевода, ободочной, прямой кишки и брыжейки.

144. Диагностические мероприятия

Объем диагностических исследований зависит от локализации опухоли и должен соответствовать стандартам обследования больных раком данной локализации.

В случае, когда подслизистая опухоль в пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке больше либо равна 2 см в диаметре и нет клинических проявлений заболевания, проводится динамическое наблюдение: эндоскопическая ультрасонография каждые 6–12 месяцев. При увеличении опухоли в размерах пациентам выполняется лапароскопическая / лапаротомическая эксцизия. Альтернативой может стать решение, принятое совместно с пациентом, о выполнении диагностической операции с целью получения гистологического

материала и последующей верификацией диагноза. При наличии опухолевых образований больше 2 см в диаметре стандартный подход – выполнение биопсии или эксцизии.

При локализации узлов в ректальной или ректо-вагинальной областях стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии после ультразвукографической оценки, независимо от размера опухоли.

При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической / лапаротомической эксцизии.

145. Общие принципы лечения

Ведущий метод лечения GIST – хирургический. Цель операции – выполнение R0 резекции. При клинически негативных лимфатических узлах лимфодиссекция не производится. 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.

145.1. Лечение первично-резектабельных форм GIST.

Хирургическая R0 резекция – адекватна.

Пациентам высокой группы риска (III–IV стадии заболевания) показано проведение адъювантной химиотерапии:

иматиниб 400 мг внутрь ежедневно в течение 1 года.

Если выполнена R1 резекция, то необходимо рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства.

145.2. Лечение первично-нерезектабельных форм GIST.

При нерезектабельной опухоли и наличии метастазов лечение начинается с химиотерапии:

иматиниб 400 мг/сут.

Лечебный эффект по данным КТ/МРТ оценивается каждые 3 месяца. Если опухоль становится резектабельной, рассматривается вопрос о выполнении радикального хирургического вмешательства (R0).

145.3. Лечение нерезектабельных форм GIST.

145.3.1. Стандартом первой линии химиотерапии является иматиниб в дозе 400 мг/сут. При прогрессировании процесса дозу препарата повышают поэтапно до 800 мг/сут. У пациентов с мутацией в 9 экзоне KIT-гена должна сразу использоваться высокая доза иматиниба (800 мг/сут., по 400 мг два раза в день). Непосредственно за прекращением лечения практически во всех случаях GIST 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, 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.

145.3.2. 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).

145.3.3. 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 абляция и эмболизация.

146. Наблюдение, сроки и объем обследования

КТ – каждые 3–4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет, впоследствии – ежегодно.

При опухолях с низким риском контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет.

ГЛАВА 17

РАК ЛЕГКОГО (ICD-O, C34)

В течение последних десяти лет в Беларуси раком легкого заболело 4200 – 4400 человек в год.

В 2010 г. зарегистрировано 4426 случаев заболевания раком легкого (3829 – среди мужчин и 597 – среди женщин). У 767 больных (17,3%) установлена I стадия заболевания, у 692 – (15,6%) – II, у 1709 (38,6%) – III, у 1058 (23,9%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком легкого для всего населения Беларуси составил $45,8^{0/0000}$, мужчин – $84,9^{0/0000}$, женщин – $11,6^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $28,7^{0/0000}$, $63,7^{0/0000}$, $5,7^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 9922 больных раком легкого (8076 мужчин и 1846 женщин). Болезненность в целом по республике – $102,7^{0/0000}$, у мужчин – $179,1^{0/0000}$, у женщин – $35,8^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 3162 больных раком легкого (2790 мужчин и 372 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $32,7^{0/0000}$ у мужчин – $61,9^{0/0000}$, у женщин – $7,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $20,2^{0/0000}$, $46,2^{0/0000}$, $3,4^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 52,0%, у мужчин – 53,4%, у женщин – 42,9%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком легкого выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,73 – у мужчин, 0,62 – у женщин.

147. Гистологическая классификация (ВОЗ, 3-е изд., 1999)

147.1. Немелкоклеточный рак.

147.1.1. Плоскоклеточный рак (эпидермоидный): папиллярный, светлоклеточный, мелкоклеточный, базалоидный.

147.1.2. Аденокарцинома: ацинарная, папиллярная, бронхиолоальвеолярный рак, солидная с образованием слизи, со смешанными подтипами.

147.1.3. Крупноклеточный рак: нейроэндокринный, комбинированный эндокринный, базалоидный, лимфоэпителиальный, светлоклеточный, с рабдоидным фенотипом.

147.1.4. Железисто-плоскоклеточный рак.

147.1.5. Рак с полиморфными, саркоматозными элементами.

147.1.6. Карциноид: типичный, атипичный.

147.1.7. Рак бронхиальных желез: аденокистозный, мукоэпидермоидный, другие типы.

147.1.8. Неклассифицируемый рак.

147.2. Мелкоклеточный рак: мелкоклеточный, комбинированный.

148. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификация применима к раку легкого, включая немелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак и бронхопульмонарные карциноидные опухоли. Это не касается сарком и других редких опухолей.

Должно быть гистологическое подтверждение болезни и разделение случаев по гистологическому типу.

148.1. Анатомические части:

главный бронх (C34.0);

верхняя доля (C34.1);

средняя доля (C34.2);

нижняя доля (C34.3).

148.2. Регионарные лимфатические узлы: внутригрудинные (медиастинальные, корневые, долевые, междолевые, сегментные и подсегментные), лестничные и надключичные.

148.3. Клиническая классификация TNM.

148.3.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена или опухоль, доказанная наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальных смывах, но не выявляемая при лучевой диагностике или бронхоскопии;

T0 – нет доказательства первичной опухоли;

Tis – рак in situ;

T1 – опухоль 3 см и менее в наибольшем измерении, окруженная легочной паренхимой или висцеральной плеврой, без инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (то есть не в главном бронхе)¹;

T1a – опухоль размером 2 см или меньше в наибольшем измерении¹;

T1b – опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении¹;

T2 – опухоль более 3 см, но не более 7 см, или опухоль с любой из этих характеристик²:

поражает главный бронх (≥ 2 см дистальнее от карины);

поражает висцеральную плевру;

сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется до прикорневой области, но не затрагивает всего легкого;

T2a – опухоль более 3 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T2b – опухоль более 5 см, но не более 7 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 7 см или опухоль, которая непосредственно поражает что-либо из следующего: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевру, перикард, – или опухоль в главном бронхе менее 2 см от карины¹, но без вовлечения карины; или сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом всего легкого, или отдельный опухолевый узел (-ы) в той же доле;

T4 – опухоль любого размера, которая поражает любое из следующего: средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; отдельный опухолевый узел (-ы) в другой доле на стороне поражения.

Примечания:

¹ Необычное поверхностное распространение опухоли любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным стенкой бронха, которая может распространяться проксимально к главному бронху, также классифицируется как T1a.

² Опухоли T2 с такими характеристиками классифицируются как T2a, если они размером в 5 см и менее или если размер не может быть определен, и как T2b, если они больше 5 см, но не больше 7 см.

148.3.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфоузлы невозможно оценить;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных прикорневых лимфоузлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прорастания опухолью;

N2 – метастазы в ипсилатеральных средостенных и/или субкаринальных лимфоузлах;

N3 – метастазы в контралатеральных лимфоузлах средостения, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных прескаленных или надключичных лимфоузлах.

148.3.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – отдельный опухолевый узел (-ы) в контралатеральной доле; метастазы по плевре либо злокачественный плевральный или перикардиальный выпот¹;

M1b – отдаленные метастазы.

Примечание:

¹ Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легкого происходят из-за опухоли. У немногих пациентов, однако, многочисленные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости на опухоль отрицательные, и жидкость не геморрагическая и не экссудат. Когда эти данные и клиническая оценка указывают, что выпот не связан с опухолью, выпот следует исключить как элемент стадирования, а пациента – классифицировать как M0.

148.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N:

pN0 – гистологическое исследование образца (-ов) прикорневой и медиастинальной лимфаденэктомии обычно включает 6 или более лимфоузлов. Три из этих узлов должны быть медиастинальными, включая субкарнальные, и 3 – из узлов N1. Желательно обозначать лимфоузлы в соответствии со схемой и таблицей определений IASLC, приведенными в дополнении к TNM. Если все исследуемые лимфоузлы отрицательные, но их количество не соответствует требуемому, классифицируйте как pN0.

148.5. Гистопатологическая дифференцировка G:

GX – степень дифференцировки не может быть оценена;

G1 – высоко дифференцирована;

G2 – умеренно дифференцирована;

G3 – низко дифференцирована;

G4 – недифференцирована.

148.6. Резюме (табл. 50):

Таблица 50

TX	Только положительная цитология
T1	≤ 3см
T1a	≤ 2см
T1b	> 2–3см
T2	Главный бронх ≥ 2 см от карины, поражает висцеральную плевру, частичный ателектаз
T2a	> 3–5 см
T2b	> 5–7 см

Продолжение таблицы на с. 162

Начало таблицы на с. 161

T3	> 7 см; грудная стенка, диафрагма, перикард, медиастинальная плевра, главный бронх < 2 см от карины, ателектаз легкого, отдельные узлы в той же доле
T4	Средостение, сердце, крупные сосуды, карина, трахея, пищевод, тело позвонка; отдельные опухолевые узлы в другой ипсилатеральной доле
N1	Ипсилатеральный перибронхиальный, ипсилатеральный прикорневой
N2	Ипсилатеральный средостенный, субкаринальный
N3	Контралатеральный медиастиальный или корневой, прескаленный или надключичный
M1	Отдаленный метастаз
M1a	Отдельные опухолевые узелки в контралатеральной доле; плевральные узелки или злокачественный плевральный или перикардиальный выпот
M1b	Отдаленный метастаз

148.7. Группировка по стадиям (табл. 51):

Таблица 51

Скрытый рак	ТХ	NO	MO
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a, b	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIA	T2b	N0	M0
	T1, b T2a	N1 N1	M0 M0
Стадия IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1a–b, T2a–b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIB	T4	N2	M0
	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

149. Классификация регионарных лимфатических узлов (рис. 6)

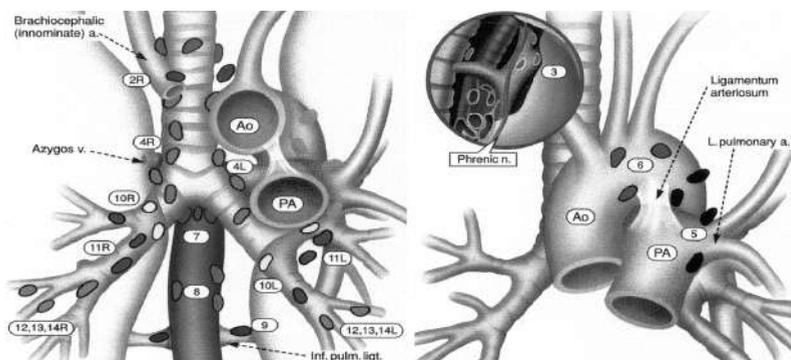


Рис. 6. Классификация регионарных лимфатических узлов

- 149.1. N2 – лимфатические узлы:
- 149.1.1. Верхние медиастиальные:
- 2 – верхние паратрахеальные;

3 – превазкулярные и ретротрахеальные;

4 – нижние паратрахеальные.

149.1.2. Аортальные:

5 – подаортальные;

6 – парааортальные.

149.1.3. Нижние медиастинальные:

7 – субкаринальные;

8 – параэзофагеальные;

9 – легочной связки.

149.2. N1 – лимфатические узлы:

10 – корневые;

11 – междолевые;

12 – долевого;

13 – сегментарные;

14 – субсегментарные.

149.3. Верхние медиастинальные лимфатические узлы – это узлы средостения, лежащие выше горизонтальной линии, проведенной через точку пересечения верхнего края левой плечеголовной вены и трахеи по средней линии.

Верхние паратрахеальные лимфатические узлы лежат над горизонтальной линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты.

Превазкулярные (3А) лимфатические узлы расположены кпереди от полой вены и аорты и ограничены по бокам соответствующими диафрагмальными нервами, ретротрахеальные (3Р) – позади трахеи с соответствующей стороны.

Нижние паратрахеальные правые лимфоузлы лежат справа от средней линии трахеи между горизонтальной линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты, и линией, проведенной через правый главный бронх к верхнему краю верхнедолевого бронха, и покрыты медиастинальной плеврой. Левые – лежат слева от средней линии трахеи между горизонтальной линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты, и линией, проведенной через левый главный бронх к верхнему краю верхнедолевого бронха, медиальнее *lig. arteriosum*, и покрыты медиастинальной плеврой.

Подаортальные (аортолегочное окно) лимфатические узлы расположены латеральнее *lig. arteriosum* (между аортой и левой легочной артерией), проксимальнее ее первой ветви, и покрыты медиастинальной плеврой.

Парааортальные лимфоузлы лежат спереди и латеральнее восходящей аорты, дуги аорты или безымянной артерии (*tr. brachiocephalicus*), под линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты.

Субкаринальные лимфатические узлы расположены под кариной трахеи до горизонтальной линии, проведенной через нижний край верхнедолевого бронха.

Параэзофагеальные лимфатические узлы прилежат к пищеводу справа или слева от средней линии, исключая субкаринальные.

Лимфатические узлы легочной связки лежат внутри легочной связки, включая лимфоузлы по задней стенке нижней легочной вены.

Корневые лимфоузлы расположены проксимальные долевого узла, дистальнее медиастинальной плевры и прилежат к промежуточному бронху.

Междолевые лимфатические узлы лежат между долевыми бронхами.

Долевые лимфатические узлы прилежат к дистальным участкам долевого бронха, сегментарные – к сегментарным бронхам. Субсегментарные лимфоузлы расположены вокруг субсегментарных бронхов.

150. Рекомендации по применению классификации TNM в неясных ситуациях

150.1. Вростание в диафрагмальный нерв.

Поражение диафрагмального нерва, определяемое клинически, чаще всего является результатом непосредственного вростания первичной опухоли. Это, как правило, не препятствует хирургическому лечению и трактуется как T3, если нет других признаков, позволяющих выставить T4.

150.2. Вростание в блуждающий нерв.

Степень распространения опухоли, которая клинически достоверно не определена, не может быть основанием для выставления стадии заболевания. Не представляется возможным клинически определить инвазию в блуждающий нерв до появления признаков поражения его возвратной ветви, которое может быть обусловлено как метастатическими лимфоузлами, так и первичной опухолью. Важно отметить, что поражение возвратного нерва, как правило, свидетельствует о неоперабельности, и выживаемость таких больных соответствует IIIВ–T4 группе. Поэтому рекомендуется классифицировать опухоли с вовлечением возвратного гортанного нерва как T4.

150.3. Вростание в крупные сосуды.

Опухоль, поражающая крупные сосуды, классифицируется как T4. К категории «крупные сосуды» относятся:

- аорта, плечеголовной ствол, сонные и подключичные артерии;
- верхняя полая вена;
- нижняя полая вена;
- легочный ствол;
- интраперикардальные отрезки правой и левой легочных артерий;
- интраперикардальные отрезки правой и левой верхней и нижней легочных вен.

150.4. Поражение легочных артерий и вен в корне легкого до перикарда трактуется как T3.

Прогноз и принципы лечения больных с синдромом верхней полой вены или синдромом сдавления пищевода и трахеи соответствуют не IIIA, а IIIВ стадии заболевания. Однако не всегда удается определить, чем вызваны указанные синдромы, – вростанием первичной опухоли или метастатических лимфоузлов (T4 или N2). В случаях, когда имеется периферическая опухоль, не связанная с крупными сосудами, можно однозначно утверждать, что клинические проявления обусловлены наличием метастатических лимфоузлов средостения (N2).

150.5. Вростание в тела позвонков.

У пациентов с опухолью верхней борозды, имеющих клинические признаки поражения тела позвонков, процесс расценивается как нерезектабельный (T4). Прогноз в таких случаях неблагоприятный. В последнее время появились программы комбинированного лечения таких больных. Даже в тех случаях, когда больным удастся выполнить оперативное вмешательство, инвазия в тела позвонков служит безусловным признаком, позволяющим выставить T4. Опухоли верхней борозды с синдромом Панкоста следует классифицировать как T4 независимо от того, есть или нет поражение тел позвонков.

150.6. Бронхиолоальвеолярный рак.

Бронхиолоальвеолярный рак может проявляться как диффузная инфильтрация легочной ткани без признаков обтурирующей эндобронхиальной опухоли. Она может вовлекать менее доли, всю долю, более одной доли, включая двустороннее поражение. Так как первичная опухоль не может быть оценена,

такое проявление рака легкого классифицируется как ТХ при одностороннем поражении и М1 – при поражении обоих легких. В некоторых случаях бронхоалоальвеолярный рак представлен одним или несколькими опухолевыми узлами. Солитарный узел классифицируется согласно общим правилам определения значения Т, множественные опухолевые узлы, если они локализируются в одной доле, трактуются как Т3, опухолевые узлы в другой доле – Т4, в другом легком – М1а.

151. Диагностические мероприятия

151.1. Морфологическая верификация опухоли.

Периферический рак – микроскопическое исследование мазков из субсегментарного и сегментарного бронхов пораженного сегмента легкого, взятых при фибробронхоскопии. Интраоперационно для морфологического подтверждения выполняется пункционная биопсия опухоли, при ее неэффективности – атипичная резекция легкого с опухолью (при небольших и поверхностно расположенных опухолях) или биопсия опухоли в случае невозможности атипичной резекции. У неоперируемых больных при отрицательных данных бронхоскопии и микроскопического исследования мокроты выполняется трансторакальная пункционная биопсия тонкой иглой под рентгенологическим контролем.

Центральный рак – биопсия опухоли при фибробронхоскопии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Отдаленные метастазы – пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или КТ при поражении печени, почек, надпочечников, пункционная или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

151.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);

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

151.3. Определение степени распространенности опухоли и функционального статуса больного:

трахеобронхоскопия;

определение функции внешнего дыхания;

электрокардиография;

УЗИ органов брюшной полости.

Стандартным исследованием при оценке операбельности больных является компьютерная томография органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (печень, надпочечники). При центральном раке легкого показана КТ с контрастированием.

Видеоторакоскопия выполняется при наличии КТ признаков распространения опухолевого процесса на структуры средостения (аорту, легочный ствол, миокард, позвоночник, верхнюю полую вену) или диссеминации по плевре – для подтверждения нерезектабельности опухоли.

Медиастиноскопия проводится при КТ признаках поражения лимфоузлов средостения с обеих сторон для подтверждения N3. В трудных для диагностики случаях возможно выполнение комбинированного исследования – видеоассистированной торакомедиастиноскопии. По показаниям может проводиться парастернальная медиастинотомия.

В случае невозможности выполнения видеоассистированной торакомедиастиноскопии, а также при ее неинформативности завершающим методом диагностики распространенности опухоли служит диагностическая торакотомия.

При мелкоклеточном раке легкого для определения операбельности обязательно выполняются компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга и верхнего этажа брюшной полости, а также исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

Сцинтиграфия костей выполняется при подозрении на наличие метастазов (повышение уровня щелочной фосфатазы, Са в сыворотке крови, боли). Положительные данные сцинтиграфии у операбельных больных должны быть подтверждены рентгенологическим исследованием или биопсией.

Для выявления метастазов в головном мозгу при наличии неврологических симптомов выполняется компьютерная томография или МРТ.

Метастазы в печени и надпочечнике, по данным КТ и УЗИ, по возможности верифицируются с помощью пункционной биопсии. Очаги небольших размеров, недоступные для биопсии, когда распространенность первичной опухоли соответствует cT1–2 N0–1, не являются противопоказанием для хирургического лечения.

Метастатическое поражение другого легкого при операбельной первичной опухоли должно быть подтверждено трансторакальной пункционной биопсией или видеоторакоскопией (биопсией, атипичной резекцией легкого).

152. Общие принципы лечения

152.1. Хирургическое лечение рака легкого.

Единственный радикальный метод лечения больных раком легкого I–III стадии – хирургический.

Стандартные операции – лобэктомия, билобэктомия или пульмонэктомия с удалением лимфатических узлов корня легкого и средостения с клетчаткой на стороне поражения.

При операции справа медиастинальная плевра рассекается по правому краю верхней полой вены от устья непарной вены до места слияния плечеголовных вен. Удаляется паратрахеальная клетчатка от уровня нижнего края правой плечеголовной артерии на уровне пересечения ее с трахеей с сохранением блуждающего и возвратного нервов. Медиальной границей удаляемой клетчатки с лимфоузлами служит правый край плечеголовной артерии. Снизу в удаляемый блок включается клетчатка с лимфоузлами области трахеобронхиального угла и главного бронха. Далее другим блоком удаляется клетчатка между главными бронхами с субкаринальными, параэзофагеальными и лимфоузлами легочной связки.

При операции слева мобилизуется клетчатка с лимфоузлами парааортальной подаортальной зон, затем паратрахеальная от уровня верхнего края дуги аорты и книзу до уровня легочной связки.

Морфологическому исследованию подвергаются все узлы, маркированные хирургом согласно схеме (рис. 6).

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого является основанием для выполнения лобэктомии, в том числе с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронхов.

При опухолевом поражении устья верхнедолевого бронха справа может быть выполнена лобэктомия с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов. Локализация опухоли в проксимальном отделе нижнедолевого бронха требует выполнения нижней билобэктомии.

При распространении опухоли на стенку главного бронха промежуточный бронх, внелегочные отрезки сосудов легкого, а также на паренхиму другой доли выполняется пульмонэктомия. К данному объему операции прибегают и при метастатическом поражении внутрилегочных лимфоузлов за пределами пораженной доли. Переход опухоли на главный бронх на расстояние менее 2 см от карины трахеи или саму трахею, инвазия опухоли (включая рак Панкоста) в грудную стенку, тела позвонков, магистральные сосуды средостения (аорта, верхняя полая вена, легочный ствол, структуры сердца, мышечный слой пищевода) не являются противопоказанием к радикальной операции. При отсутствии соответствующего обеспечения больные направляются в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

При всех типах операций выполняется гистологическое исследование краев резецируемых структур и бронха. В крае отсечения бронха при морфологическом исследовании не должно быть опухолевых клеток. При невозможности проведения срочного морфологического исследования край отсечения бронха должен отстоять не менее 15 мм от опухоли.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном одиночном метастазе в головном мозгу тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиолога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза. При возможности на первом этапе выполняется хирургическое удаление метастаза и адъювантная лучевая терапия с последующей радикальной операцией на легком при отсутствии прогрессирования процесса.

При синхронном метастазе в печени или надпочечнике возможно одномоментное выполнение радикальной операции на легком и этих органах.

При одиночном метастазе в противоположном легком (M1a, IV стадия) хирургическое лечение, если возможно, выполняется поэтапно как при двух синхронных первичных опухолях.

Паллиативные операции при раке легкого выполняются по жизненным показаниям, если возможно – при распаде в опухоли или ателектазе и угрозе легочного кровотечения.

Для реканализации трахеи и главных бронхов при опухолевой обструкции могут применяться стентирование, лазерная и фотодинамическая терапия. При трахеопищеводном свище показана установка пищевода стента.

152.2. Адъювантная терапия.

Радикально оперированным больным немелкоклеточным раком легкого (R0) назначение адъювантной лучевой терапии нецелесообразно. При метастазах в медиастинальных лимфоузлах (pN2) в послеоперационном периоде проводится адъювантная химиотерапия в количестве 4 курсов (схема 1–4). После нерадикальной операции (R1–2) выполняется резекция (если возможно) или

проводится химиолучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД до 54 Гр при R1 и СОД 66 Гр при R2, при невозможности проведения химиотерапии выполняется лучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД до 60 Гр при R1 и СОД 70 Гр при R2 на зоны опухолевого поражения.

Радикально оперированным пациентам мелкоклочным раком легкого в послеоперационном периоде проводятся 4 курса адьювантной полихимиотерапии (схемы 3–4) с профилактическим облучением головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) либо 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) между 2 и 3 курсами химиотерапии.

152.3. Лучевая (химиолучевая) терапия немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

Лучевая (химиолучевая) терапия проводится больным, которым радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием, при отказе больного от хирургического лечения или при первично нерезектабельной опухоли IIIA–B стадии.

Абсолютные противопоказания для облучения:

интроскопически определяемое прорастание опухолью слизистой пищевода; некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее.

Относительные противопоказания:

наличие рентгенологически определяемого распада центральной опухоли бронхов более 1 см в диаметре, сопровождающегося кровохарканьем;

тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и др.), острые инфекционные заболевания;

активная форма туберкулеза легких;

анемия (Hb < 80 г/л), лейкопения ($L < 2,0 \times 10^9/l$), тромбоцитопения ($Tr < 75 \times 10^9/l$);

выраженные нарушения функции жизненно важных органов и систем: сердечно-сосудистой (недостаточность IIB стадии и более), печени (билирубин > 60 ммоль/л), почек (креатинин > 165 мкмоль/л);

перенесенный инфаркт миокарда и инсульт;

психические расстройства в период обострения.

При наличии относительных противопоказаний лучевую терапию следует отложить до их устранения либо тактику специального лечения определить консилиумом.

152.3.1. Методика лучевой (химиолучевой) терапии немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

В случае невозможности проведения хирургического лечения у больных I–II стадии при отсутствии противопоказаний проводится лучевая, а при III стадии – химиолучевая терапия по радикальной программе в РОД 2 Гр, СОД 66–70 Гр (при лучевой) и СОД 60–70 Гр (при химиолучевой терапии). При проведении химиолучевой терапии предпочтительно использовать одновременное (конкурентное) проведение лекарственного и лучевого компонентов лечения, а не последовательное. Целесообразность проведения химиолучевой терапии, ее особенности определяются совместным осмотром химиотерапевта и радиолога. При наличии морфологически подтвержденного опухолевого плеврита и/или перикардита лечение проводится как при IV стадии заболевания.

Объем облучения при дистанционной лучевой терапии включает при центральном раке опухоль и зону регионарного метастазирования. При периферическом раке легкого добавочный объем тканей за пределами границ опухоли определяется степенью смещения опухоли при дыхании больного.

Облучение осуществляется тормозным излучением линейного ускорителя или (при отсутствии ускорительной техники) фотонным излучением на гамма-терапевтических установках ^{60}Co (1,25 МВ) предпочтительно в условиях применения объемного планирования. При проведении (при возможности) конформной лучевой терапии в условиях объемного планирования в объем облучения (GTV) включается первичная опухоль и регионарные лимфоузлы размером > 1 см, выявляемые при КТ исследовании. При центральном раке легкого для клинического объема облучения (CTV) к GTV добавляется зона в 1 см во всех направлениях и для планируемого объема облучения (PTV) к CTV добавляется зона в 0,5 см во всех направлениях. При периферическом раке легкого для первичного очага PTV определяется индивидуально в зависимости от смещения опухоли при дыхании, а для регионарных лимфоузлов PTV соответствует таковой, как при центральном раке легкого. В случае если лучевая терапия не является первичным методом лечения, при планировании должны учитываться данные о состоянии опухолевого поражения (по данным КТ исследования) до проведения специального противоопухолевого лечения (химиотерапия и/или хирургия).

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

легкие: дозу облучения 20 Гр должно получить менее 37% объема каждого органа при средней дозе на оба легкого < 20 Гр. Средняя доза на единственное оставшееся после пульмонэктомии легкое не должна превышать 8,5 Гр;

спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть < 50 Гр при стандартном (2 Гр) режиме фракционирования и < 41 Гр при облучении дважды в день при РОД 1,5 Гр;

сердце: дозу облучения 40 Гр должно получить менее 100% объема органа, 45 Гр – $< 66\%$ и 60 Гр – $< 33\%$;

пищевод: средняя доза облучения органа должна быть менее 34 Гр;

плечевое сплетение: доза облучения должна быть не более 66 Гр.

152.3.2. В случае отсутствия возможности выполнения объемного планирования облучение предусматривает использование двух или трех полей: верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины; нижняя – при опухоли верхней доли легкого на 2 см ниже карины; при опухоли средней доли легкого и отсутствии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах – на 4 см ниже карины; при опухоли средней доли легкого и наличии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также при опухоли нижней доли легкого – верхний уровень диафрагмы.

152.3.3. Паллиативное лучевое лечение проводится в 1 или 2 этапа с интервалом между ними в 2–3 недели. На первом этапе РОД в 4 Гр (предпочтительно по 2 Гр две фракции в день с интервалом не менее 6 часов (дневная доза 4 Гр)), 14 фракций, СОД 28 Гр. В случае резорбции опухоли $\geq 50\%$ и отсутствии отдаленных метастазов (M1) на втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, при необходимости может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 30 Гр в режиме классического фракционирования.

Через 1–1,5 месяца после завершения лучевой (химиолучевой) терапии по радикальной программе проводится обследование больного (рентгенологическое, бронхоскопическое). Если сохраняется остаточная опухоль, рассматривается возможность применения полихимиотерапии либо проведения

дополнительного курса лучевой терапии прицельно на очаг поражения в СОД 30 Гр (РОД 2 Гр).

Целесообразность проведения химиолучевой терапии определяется консилиумом.

Возможно проведение эндобронхиальной лучевой терапии, показания к которой устанавливаются консилиумом.

152.4. Методика химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого.

Специальное лечение неоперабельных больных мелкоклеточным раком легкого начинается с курсов полихимиотерапии. При проведении лучевой терапии по радикальной программе после окончания 4–6 курсов (для больных, у которых объем опухолевого поражения ограничен ипсилатеральной половиной грудной полости при отсутствии отдаленных метастазов – после окончания 1–2 курсов) ПХТ проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения зон опухолевого поражения, определяемых при КТ исследовании. Для включения в объем облучения пораженных лимфоузлов должны учитываться данные КТ до начала ПХТ. Дистанционная лучевая терапия осуществляется при РОД 1,5 Гр два раза в день при интервале между фракциями 6 часов (дневная доза 3 Гр) до СОД в 45 Гр или при РОД 2 Гр до СОД 60–70 Гр.

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

легкие: дозу облучения 20 Гр должно получить менее 40% объема каждого органа при средней дозе на оба легких < 20 Гр;

спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть < 50 Гр при стандартном (2 Гр) режиме фракционирования и < 41 Гр при облучении дважды в день при РОД 1,5 Гр;

сердце: дозу облучения 40 Гр должно получить < 100% объема органа, 45 Гр – < 66% и 60 Гр – < 33%;

пищевод: средняя доза облучения органа должна быть < 34 Гр.

В случае полной регрессии первичных опухолевых очагов проводится облучение всего головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) либо по 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю).

152.5 Паллиативная лучевая терапия проводится больным с наличием отдаленных метастазов (M1) либо отдельно лежащих опухолевых узлов в легочной ткани (T3–T4 N1–3 M0) после завершения курсов ПХТ и, как правило, ограничивается локальным облучением зон опухолевого поражения, угрожающих жизни либо существенно ухудшающих качество жизни больного.

152.5.1. Синдром сдавления верхней полой вены.

При мелкоклеточном раке легкого лечение начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия по вышеуказанным схемам.

При немелкоклеточном раке легкого проводится лучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Через 2–3 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При одышке и/или ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии в РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

152.5.2. Отдаленные метастазы.

При наличии отдаленных метастазов (IV стадия) в первую очередь рассматривается возможность проведения специального противоопухолевого лекарственного лечения. При невозможности его проведения либо после

завершения запланированной полихимиотерапии обращают внимание на следующие возможности лучевого лечения:

1 вариант: при удовлетворительном состоянии больного и наличии синхронного солитарного метастаза проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленного метастаза;

2 вариант: при тяжелом состоянии больного, но не менее 40% по шкале Карновского, наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны поражения, являющиеся причиной нарушения функций жизненно важных органов либо выраженного болевого синдрома.

152.6. Лечение рецидивов и метастазов рака легкого.

152.6.1. Рецидив в средостении и надключичных лимфоузлах.

При рецидиве в средостении и надключичных лимфоузлах проводится паллиативная лучевая или химиолучевая терапия. Программа лучевой терапии зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс лучевой терапии по радикальной программе по одной из вышеописанных методик в зависимости от морфологической формы опухоли. Если на предыдущих этапах лечения использовалась лучевая терапия в том или ином объеме, осуществляется дополнительная лучевая терапия, эффект от которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30–40 Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится в РОД 2 Гр, СОД до 30–60 Гр (в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения).

152.6.2. Метастазы в головном мозгу.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном солитарном метастазе в головном мозгу тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиолога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

Облучается весь головной мозг в РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (либо РОД 3 Гр, СОД 30 Гр), затем при наличии одиночного (одиночных) метастазов и положительного эффекта от облучения всего головного мозга при отсутствии других очагов опухолевого поражения прицельно облучается зона метастаза в РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60 Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургии. При наличии остаточного солитарного метастатического очага через 1–1,5 месяца после окончания облучения головного мозга тактика лечения определяется консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и клинического онколога индивидуально для каждого пациента.

152.6.3. Второй метастатический рак легкого или метастазы в легком.

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй метастатический рак легкого, подлежащий хирургическому удалению. Лучевая терапия при солитарном очаге заключается в локальном облучении зоны поражения до СОД 60 Гр, при наличии нескольких очагов проводится облучение всего легкого в РОД 3,3 Гр через день, СОД до 13,2 Гр. Дальнейшая тактика лечения определяется консилиумом.

152.6.4. Метастатическое поражение костей.

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При отсутствии мягкотканого компонента и признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) преимущественным методом лечения является однократное облучение в РОД 8 Гр, при наличии мягкотканого компонента и/или признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) проводится фракционированное облучение в РОД 3 Гр, СОД 30 Гр либо РОД 4 Гр, СОД 24–28 Гр.

152.6.5. Метастазы в печени.

При выявлении метасинхронного солитарного метастатического очага в печени у больных мелкоклочечным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза в РОД 2–4 Гр, СОД эквивалентно 40–60 Гр.

При множественном поражении у больных мелкоклочечным раком легкого возможно облучение печени в РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

152.6.6. Метастазы в надпочечнике.

При метастатическом поражении надпочечника у больных мелкоклочечным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

Облучение проводится на зону метастаза в РОД 2–4 Гр, СОД до эквивалента 60 Гр.

152.7. Химиотерапия рака легкого.

Проводится у больных раком легкого IIIВ–IV стадии с паллиативной целью и у неоперабельных больных мелкоклочечным раком легкого I–IIIА стадии.

Схемы полихимиотерапии:

152.7.1. Винорельбин 30 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й день;

цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

152.7.2. Паклитаксел 135–175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин АУС 6 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день.

Интервал между курсами – 4 недели.

152.7.3. Этопозид 100–120 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день;

цисплатин 60–75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

152.7.4. Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день; карбоплатин АУС 5 внутривенно в течение 30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

152.8. Лечение немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого в зависимости от стадии (табл. 52 и 53):

Таблица 52

Немелкоклеточный рак	
Стадия I	Лобэктомия, лучевая (химиолучевая) терапия
Стадия II	Радикальная операция, химиолучевая / лучевая терапия
Стадия IIIA–B (операбельные больные)	Радикальная операция, адъювантная химиотерапия, химиолучевая / лучевая терапия
Стадия IIIA–IIIB (неоперабельные больные)	Химиолучевая терапия, химиотерапия, лучевая терапия
Стадия IV	Химиолучевая / лучевая терапия Химиотерапия

Таблица 53

Мелкоклеточный рак	
Стадия I–IIIA (исходно операбельные больные)	Радикальная операция с адъювантной полихимиотерапией + профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ), химиолучевая терапия ± ПОГМ
Стадия IIIA–B (исходно неоперабельные больные)	Химиолучевая терапия, химиотерапия. В случае полной регрессии опухоли – ПОГМ
Стадия IV	Химиолучевая терапия с паллиативной целью, химиотерапия

153. Наблюдение, сроки и объем обследования

При НМРЛ в течение первых двух лет после радикальной операции или химиолучевой терапии по радикальной программе каждые 6 месяцев проводится врачебный осмотр, КТ органов грудной клетки. Другие исследования выполняются по показаниям. После 2 лет наблюдения периодичность контрольных обследований – 1 раз в год.

При МКРЛ периодичность обследований после лечения в течение первых двух лет – 4 месяца, в последующем – как при НМРЛ.

ГЛАВА 18

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С47-49, С38.1-38.3)

Понятие «опухоли мягких тканей» объединяет большое количество новообразований, различных по клиническим и морфологическим признакам. Мягкими тканями обозначаются все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности. Большинство злокачественных опухолей мягких тканей – саркомы.

В связи с небольшим числом случаев заболевания, разнообразием гистологических вариантов и локализаций сарком мягких тканей, определяющих биологическое поведение, клиническое течение и особенности лечения, все пациенты с данной патологией должны концентрироваться в отделении, занимающемся лечением сарком.

В последние десять лет в республике злокачественными опухолями мягких тканей (периферических нервов и вегетативной нервной системы, брюшинного пространства и брюшины, других типов соединительной и мягких тканей) заболело 300–400 человек.

В 2010 г. в Беларуси зарегистрировано 310 новых случаев злокачественных опухолей мягких тканей: 140 – среди мужчин и 170 – среди женщин. У 52 больных (16,8%) установлена I стадия заболевания, у 65 (21,0%) – II, у 61 (19,7%) – III, у 37 (11,9%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения составил $3,2^{\circ}/_{0000}$ у мужчин – $3,1^{\circ}/_{0000}$ у женщин – $3,3^{\circ}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости всего населения – $2,4^{\circ}/_{0000}$ у мужчин – $2,6^{\circ}/_{0000}$ у женщин – $2,3^{\circ}/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2672 больных (1073 мужчины и 1599 женщин). Болезненность в целом по республике – $27,6^{\circ}/_{0000}$ у мужчин – $23,8^{\circ}/_{0000}$ у женщин – $31,0^{\circ}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 145 больных (73 мужчины и 72 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $1,5^{\circ}/_{0000}$ у мужчин – $1,6^{\circ}/_{0000}$ у женщин – $1,4^{\circ}/_{0000}$, а стандартизованный – $1,0^{\circ}/_{0000}$, $1,2^{\circ}/_{0000}$, $0,9^{\circ}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность всего населения – 28,4%, у мужчин – 32,2%, у женщин – 24,8%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,47 – среди всего населения, 0,52 – у мужчин, 0,42 – у женщин.

154. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2002)

154.1. Опухоли жировой ткани.

154.1.1. Промежуточные (местно-агрессивные):

атипичная липоматозная опухоль /высокодифференцированная;
липосаркома.

154.1.2. Злокачественные:

дедифференцированная липосаркома;

миксоидная липосаркома;

круглоклеточная липосаркома;

плеоморфная липосаркома;

липосаркома смешанного типа;

липосаркома, БДУ.

154.2. Фибробластические / миофибробластические опухоли.

154.2.1. Промежуточные (местно-агрессивные):

поверхностный фиброматоз (ладонный / подошвенный);

фиброматоз десмоидного типа;

липофиброматоз.

154.2.2. Промежуточные (редко метастазирующие):

солитарная фиброзная опухоль и гемангиоперицитомы (включая липоматозную гемангиоперицитому);

воспалительная миофибробластическая опухоль;

миофибробластическая саркома низкой степени злокачественности;

миксоидная воспалительная фибробластическая саркома;

инфантильная фибросаркома.

154.2.3. Злокачественные:

фибросаркома взрослых;

миксофибросаркома;

фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности – гиалинизирующая веретеноклеточная опухоль;

склерозирующая эпителиоидная фибросаркома.

154.3. Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли.

154.3.1. Промежуточные (редко метастазирующие):

плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль;

гигантоклеточная опухоль мягких тканей.

154.3.2. Злокачественные фиброгистиоцитарные опухоли (далее – ЗФГ):

плеоморфная ЗФГ / недифференцированная плеоморфная саркома;

гигантоклеточная ЗФГ / недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками;

воспалительная ЗФГ / недифференцированная плеоморфная саркома с выраженным воспалением.

154.4. Гладкомышечные опухоли:

лейомиосаркома (исключая кожу).

154.5. Периваскулярные опухоли:

злокачественная гломусная опухоль.

154.6. Опухоли скелетной мускулатуры.

154.6.1. Злокачественные:

эмбриональная рабдомиосаркома (веретеноклеточная, ботриоидная, анапластическая);

альвеолярная рабдомиосаркома (солидная, анапластическая);

плеоморфная рабдомиосаркома.

154.7. Сосудистые опухоли.

154.7.1. Промежуточные (местно-агрессивные):

гемангиоэндотелиома типа Капоши.

154.7.2. Промежуточные (редко метастазирующие):

ретиформная гемангиоэндотелиома;

папиллярная внутриллимфатическая ангиоэндотелиома;

смешанная гемангиоэндотелиома;

саркома Капоши.

154.7.3. Злокачественные:

эпителиоидная гемангиоэндотелиома;

ангиосаркома мягких тканей.

154.8. Костно-хрящевые опухоли:

мезенхимальная хондросаркома;

экстраскелетная остеосаркома.

154.9. Опухоли неопределенной дифференцировки.

154.9.1. Промежуточные (редко метастазирующие):

ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома;

оссифицирующая фибромиксоидная опухоль (в том числе атипическая / злокачественная);

смешанная опухоль:

миоэпителиома;

парахордома.

154.9.2. Злокачественные:

синовиальная саркома;

эпителиоидная саркома;

альвеолярная мягкотканая саркома;

светлоклеточная саркома мягких тканей;

экстраскелетная миксоидная хондросаркома («хордоидный» тип);

примитивная нейроэктодермальная опухоль (экстраскелетная опухоль Юинга / периферическая нейроэктодермальная опухоль);

десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль;

внепеченочная рабдоидная опухоль;

злокачественная мезенхимома;

новообразования с периваскулярной эпителиоидноклеточной дифференцировкой (РЕСомы) – светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль;

интимальная саркома.

154.10. По системе TNM не классифицируются следующие типы опухолей:

саркома Капоши;

дерматофибросаркома;

агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль);

саркома, развивающаяся из твердой мозговой оболочки, головного мозга, полых внутренних или паренхиматозных органов (за исключением саркомы молочной железы);

ангиосаркома.

154.11. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко. В случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

155. Классификация TNM (7-е изд., 2009).

Обязательно должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности.

155.1. Анатомические области.

155.1.1. Соединительная ткань, подкожная и другие мягкие ткани (C49), периферические нервы (C47).

155.1.2. Забрюшинное пространство (C48.0).

155.1.3. Средостение: переднее (C38.1); заднее (C38.2); средостение, БДУ (C38.3).

155.2. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до 5 см в наибольшем измерении;

T1a – поверхностная опухоль;

T1b – глубокая опухоль;

T2 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T2a – поверхностная опухоль¹;

T2b – глубокая опухоль¹.

Примечание:

¹Поверхностная опухоль расположена исключительно выше поверхностной фасции; глубокая опухоль расположена или под поверхностной фасцией, или над фасцией с прорастанием в нее. Забрюшинные, медиастинальные и тазовые саркомы классифицируются как глубокие.

155.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для определения состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

155.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

155.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

155.6. G – гистопатологическая степень злокачественности (табл. 54 – таблица перевода трех- и четырехстепенной системы в двухстепенную (низкая против высокой степени злокачественности)):

Таблица 54

Двухстепенная система TNM	Трехстепенная система	Четырехстепенная система
Низкая степень злокачественности	G1	G1 G2
Высокая степень злокачественности ²	G2 G3	G3 G4

Примечание:

²Экстраскелетная саркома Юинга и примитивная нейроэктодермальная опухоль классифицируются как высокозлокачественные, если степень злокачественности не может быть оценена как низкая.

155.7. Резюме (табл. 55):

Таблица 55

Саркома мягких тканей	
T1	≤ 5 см
T1a	Поверхностная
T1b	Глубокая
T2	> 5 см
T2a	Поверхностная
T2b	Глубокая
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
G	Низкая степень злокачественности
	Высокая степень злокачественности

155.8. Группировка по стадиям (табл. 56):

Таблица 56

Стадия IA	T1a	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
	T1b	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2a	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
	T2b	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1a	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
	T1b	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2a	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия III	T2b	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
	Любая T	N1	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1	Любая степень злокачественности

156. Диагностические мероприятия

156.1. Диагностика сарком мягких тканей включает:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование (визуальное и пальпаторное);
- ультразвуковое исследование зоны локализации опухоли;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- компьютерную томографию, в том числе с контрастированием области первичной опухоли (выполняется при местно-распространенных или глубокозалегающих опухолях, а также при подозрении на вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов);
- компьютерную томографию органов грудной клетки (обязательна для стадирования);
- компьютерную томографию органов брюшной полости и таза (как дополнительный метод исследования при миксоидной и круглоклеточной липосаркоме, эпителиоидной саркоме, ангиосаркоме, лейомиосаркоме, синовиальной саркоме);
- магнитно-резонансную томографию области первичной опухоли (по показаниям);
- остеосцинтиграфию (выполняется при подозрении на наличие метастатического поражения костей);
- трепанобиопсию с использованием игл > 16G (биопсийный ход или рубец должны располагаться в области иссекаемого блока тканей). При глубоко

расположенных опухолях трепанобиопсия выполняется под УЗИ-контролем. В отдельных случаях может быть выполнена инцизионная биопсия;

эксцизионную биопсию (при поверхностных опухолях до 5 см в наибольшем измерении).

156.2. Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (цитологическая верификация не исключает гистологической верификации).

Для иммуногистохимического исследования злокачественных опухолей мягких тканей (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: EMA, Pan-цитokeratin, Vim, CD68, ALK, CD45, CD30, NSE, CD99, S-100, HMB45 (LCA), CD57, SMA, Desmin, MyoD1, myogenin, bcl-2, CD34, CD31, CD117, b-catenin, WT1 (назначение проведения ИГХ-исследования и количество используемых маркеров в каждой конкретной ситуации определяет морфолог только на основании данных световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом результатов клинико-рентгенологических исследований).

В сложных диагностических случаях, а также при нехарактерном клиническом течении обосновано дополнительное проведение молекулярно-цитогенетического анализа (табл. 57):

Таблица 57

Перечень злокачественных опухолей с известными цитогенетическими аномалиями	Цитогенетические изменения	Химерный ген
Примитивная нейроэктодермальная опухоль / саркома Юинга	t (11; 22) (q24; q12) t (21; 22) (q22; q12) t (7; 22) (p22; q12) t (17; 22) (q12; q12) t (2; 22) (q33; q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	t (11; 22) (p13; q12)	EWS-WT1
Альвеолярная рабдомиосаркома	t (2; 13) (q35; q14) fusion t (1; 13) (p36; q14) t (2; 2) (q35; p23)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-NCOA1 PAX3-AFX
Рабдомиосаркома эмбриональная	Трисомия 2q, 8, 20;	Потеря гетерозиготности 11p15
Альвеолярная мягкотканая саркома	t (X; 17) (p11; q25)	ASPL-TFE3
Дерматофибросаркома	t (17; 22) (q22; q13)	COL1A1-PDGFB
Синовиальная саркома	Бифазная (X; 18) (p11; q11)	SS18-SSX1
	Монофазная t (X; 18) (p11; q11)	SS18-SSX1, SS18-SSX2 SS18-SSX4
Светлоклеточная саркома	t (12; 22) (q13; q12)	EWS-ATF1
Врожденная фибросаркома	t (12; 15) (p13; q25)	ETV6-NTRK3
Воспалительная миофибробластическая опухоль	t (1; 2) (q25; p23) t (2; 19) (p23; p13) t (2; 17) (p23; 23) 12q15	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK HMGIA2
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома	t (9; 22) (q22; q12) t (9; 17) (q22; q11) t (9; 15) (q22; q21)	EWS-CHN TAF2N-CHN TCS12-CHN

Продолжение таблицы на с. 180

Начало таблицы на с. 179

Миксоидная / круглоклеточная липосаркома	t (12; 16) (q13; p11) t (12; 22) (q13; q12)	TLS-DDIT3 EWS-DDIT3
Высокодифференцированная липосаркома	12q13–15, Ring chromosome 12	HMGIC MDM2, SAS, CDK4
Эндометриальная стромальная саркома	t (7; 17) (p15; q21)	JAZF1-JJAZ1
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности	t (7; 16) (q33; p11) t (11; 16) (q11; p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1
Экстраренальная рабдоидная опухоль	del 22q11.2 Рearанжировка 22q11.2	del INI1
Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома	t (12; 16) (q13; p11)	TLS-ATF1
Агрессивная ангиомиксома	Рearанжировка 12q13–15	HMGIC

156.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
серореакция на сифилис;
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, щелочная фосфатаза, электролиты – K, Na, Ca, Cl);
коагулограмма (по показаниям).

156.4. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;
Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

157. Общие принципы лечения

Лечебная программа строится с учетом гистологической степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при первичных высокодифференцированных опухолях, которые могут быть удалены путем радикального хирургического вмешательства. В остальных случаях лечение комбинированное или комплексное, ведущий и решающий компонент которого – хирургическое удаление опухоли. Хирургические вмешательства по поводу сарком мягких тканей выполняются под наркозом или проводниковой анестезией.

157.1. Принципы оперативных вмешательств:

вместе с опухолью удаляется место предшествующей биопсии;
удаление саркомы производится без обнажения опухоли;
регионарные лимфатические узлы при отсутствии признаков их поражения не удаляются;

границы резекции тканей отмечаются металлическими скобками (для планирования послеоперационной лучевой терапии);

в случае нерадикального удаления опухоли (R1, R2) при потенциальной возможности выполнения радикального хирургического вмешательства показана реоперация;

в протоколе операции должно быть указано, была ли нарушена целостность опухоли при ее удалении (возможная контаминация раны опухолевыми клетками).

157.2. Основные типы операций при саркомах мягких тканей.

157.2.1. Простое иссечение используется исключительно в качестве этапа морфологической диагностики злокачественных опухолей.

157.2.2. Широкая местная резекция применяется при опухолях низкой степени злокачественности, поверхностных, располагающихся выше поверхностной фасции, в коже, подкожной клетчатке (небольшие фибросаркомы, липосаркомы, десмоиды).

157.2.3. Широкое иссечение. При этой операции опухоль удаляют в пределах анатомической зоны, в едином блоке с псевдокапсулой, отступив от видимого края опухоли на 4–6 см и более.

157.2.4. Радикальная органосохраняющая операция предусматривает удаление опухоли с включением в единый блок фасций и неизмененных окружающих мышц, которые удаляются полностью с отсечением у места их прикрепления. При необходимости производят резекцию сосудов, нервов, костей, прибегая одновременно к соответствующим реконструктивным и пластическим операциям. При образовании обширного дефекта наружных покровов, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики. Контроль радикальности оперативного вмешательства осуществляют путем срочного интраоперационного гистологического исследования краев отсечения удаленного блока тканей.

157.2.5. Ампутации и экзартикуляции конечности показаны в случаях, когда выполнение радикальной сберегающей операции не представляется возможным из-за массивного поражения (вовлечение в опухолевый процесс суставов, костей, магистральных сосудов и нервов на большом протяжении) и по санитарным показаниям. Если ампутация / экзартикуляция выполнена на большом расстоянии от опухоли, послеоперационная лучевая терапия не проводится.

158. Лучевая терапия

Лучевая терапия используется в рамках комбинированного и комплексного лечения.

Применяется телегамматерапия и электронотерапия, как правило, в виде предоперационного или послеоперационного курса СОД 50–70 Гр в режиме классического фракционирования. Выбор источника облучения и энергии электронного пучка определяется локализацией и глубиной залегания опухоли.

Для равномерного подведения дозы облучения ко всей заинтересованной зоне применяются многопольные методики облучения с использованием приспособлений для формирования оптимальных дозных полей. Границы полей облучения должны превышать размеры опухоли на 3–4 см. При больших размерах опухоли и/или высокой степени злокачественности поле облучения должно включать до 10 см тканей проксимальнее и дистальнее границ опухоли. В этом случае после достижения СОД 45–50 Гр поле облучения сокращается до размеров опухоли.

При опухолях, локализующихся на конечностях, для снижения вероятности развития лучевого остеонекроза используются дополнительные косые поля, выходящие за пределы облучаемых тканей. В идеальном случае с целью уменьшения выраженности фиброза, контрактуры мышц и отека следует исключить из поля облучения до 1/3 окружности конечности. Минимальная ширина необлучаемых тканей на предплечье должна составлять 2 см, на голени – 3 см, на бедре – 4 см.

Противопоказания к проведению предоперационной лучевой терапии следующие:

- отсутствие морфологического подтверждения диагноза;
- распад опухоли с угрозой кровотечения;
- общие противопоказания к лучевой терапии.

Послеоперационная лучевая терапия проводится при получении гистологического заключения о высокой степени злокачественности и/или мультицентрическом росте опухоли (если не проводилась предоперационная лучевая терапия).

При низкоккачественных саркомах лучевая терапия осуществляется при наличии неудаляемой резидуальной опухоли (R1, R2), расстоянии от одного из краев опухоли до места отсечения менее 1 см, а также при вскрытии опухоли во время удаления.

Начало проведения лучевой терапии – не позднее 4 недель после выполнения оперативного вмешательства.

Если предоперационная лучевая терапия не проводилась, в зону облучения включают ложе удаленной опухоли (границы отмечаются танталовыми скрепками во время операции), окружающие ткани с отступом от краев отсечения на 2 см и послеоперационный рубец (СОД 60 Гр). При наличии остаточной опухоли (R1, R2), которая должна быть маркирована титановыми скрепками во время операции, эта зона дополнительно локально облучается до СОД не менее 70 Гр.

В послеоперационном периоде возможно дополнительное использование брахитерапии в ложе опухоли. При самостоятельной брахитерапии рекомендуемая СОД 45 Гр, которая подводится в течение 4–6 дней. При использовании брахитерапии в виде буста с последующей дистанционной лучевой терапией рекомендуемая доза брахитерапии 15–20 Гр, а дистанционной лучевой терапии – 45–50 Гр.

При нерезектабельной опухоли лучевая терапия проводится по радикальной программе (СОД 70 Гр в режиме классического фракционирования).

159. Лечение по стадиям

159.1. IA стадия (T1a, T1b N0, NX M0, низкая степень злокачественности): широкое иссечение опухоли (широкая местная резекция).

159.2. IB стадия (T2a, T2b N0, NX M0, низкая степень злокачественности): хирургическое удаление опухоли (T2a – широкое иссечение, T2b – радикальная органосохраняющая операция) ± послеоперационная лучевая терапия (СОД 60–70 Гр).

При невозможности выполнить радикальную органосохраняющую операцию и отказе пациента от калечащей операции (ампутация, экзартикуляция конечности) проводится курс лучевой терапии по радикальной программе (предпочтительнее в условиях локальной СВЧ-гипертермии) ± химиотерапия. После завершения лучевого / химиолучевого лечения повторно рассматривается вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

159.3. II–III стадии (T1a,b, T2a,b N0, NX M0, высокая степень злокачественности): резектабельная опухоль с ожидаемым приемлемым функциональным исходом операции:

радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60–70 Гр) + 3–4 курса адъювантной химиотерапии (при глубокой локализации опухоли и размерах более 5 см);

неoadъювантная химиотерапия (2–3 курса при глубокой локализации опухоли и размерах более 8–10 см) + радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60–70 Гр) + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования, патоморфоза опухоли);

резектабельная опухоль с ожидаемым плохим функциональным исходом операции или сомнения в возможности радикального удаления:

предоперационная лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия (до СОД 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3–4 курса химиотерапии;

2–3 курса неoadъювантной химиотерапии + хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 70 Гр) + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из клинического эффекта и патоморфоза опухоли после неoadъювантной химиотерапии);

2–3 курса неoadъювантной химиотерапии + лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования, патоморфоза опухоли). При локализации опухоли на конечности с целью повышения эффективности неoadъювантной терапии в систему лечения допустимо включать внутриартериальное введение химиопрепаратов, химиоэмболизацию сосудов опухоли и локальную СВЧ-гипертермию;

при невозможности выполнения радикального органосохраняющего хирургического вмешательства после неoadъювантного лечения сарком, локализующихся на конечности, производится ампутация или экзартикуляция конечности (в зависимости от локализации и местной распространенности опухоли) + 3–4 курса адъювантной химиотерапии (2-я линия лечения);

при невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства после неoadъювантного лечения сарком, локализующихся на туловище, дополнительно проводится лучевая терапия (до СОД не менее 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3–4 курса химиотерапии (2-я линия лечения).

159.4. III стадия (любая T N1 M0, любая степень злокачественности):

лечение проводится по общим принципам лечения сарком мягких тканей с учетом степени дифференцировки опухоли и местного распространения опухолевого процесса (предпочтительным вариантом является более агрессивное лечение, включающее хирургическое удаление опухоли в комбинации с лучевой и химиотерапией);

хирургический компонент предусматривает, кроме вмешательства на первичном очаге (органосохраняющая или органонуносящая операция), типичную регионарную лимфодиссекцию, которая выполняется одновременно с операцией на первичной опухоли (одноблочно или поэтапно) либо в отсроченном порядке (в зависимости от зоны поражения и общего состояния больного).

159.5. Нерезектабельные опухоли:

лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии (в том числе с общей и локальной гипертермией) и/или лучевой терапии (СОД 70–80 Гр).

159.6. IV стадия (любая T и N M1, любая степень злокачественности):

проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия);

хирургические вмешательства выполняются с целью уменьшения опухолевой массы или по санитарным показаниям (ампутация конечности);

в случае резектабельных метастазов в легких и общем компенсированном состоянии больного может рассматриваться вопрос об их хирургическом удалении.

160. Лечение рецидивов

Лечение локальных рецидивов заболевания осуществляется в соответствии с принципами лечения первичных опухолей. Лечение диссеминированных форм осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия). Выбор второй линии химиотерапии зависит от ранее использованных лекарств.

161. Наблюдение, сроки и объем обследования

161.1. Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первых 2–3 лет после завершения лечения – 1 раз каждые 3–4 месяца;
в течение четвертого года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с пятого года после завершения лечения – 1 раз в год.

161.2. Обследование включает:

локальный контроль – при каждом обследовании;

пальпацию всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год (при первично распространенных, низкодифференцированных и метастатических опухолевых процессах – при каждом обследовании);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в год (при первично распространенных, низкодифференцированных и метастатических опухолевых процессах – один раз в 6 месяцев);

компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию области удаленного первичного опухолевого очага – 2 раза в год в течение 2–3 лет и далее 1 раз в год (при отсутствии технических возможностей – ультразвуковое исследование).

162. Неорганные опухоли забрюшинного пространства

Неорганные опухоли забрюшинного пространства составляют 0,03–0,3% всех опухолевых заболеваний. В Республике Беларусь в год выявляется 30–40 первичных больных с указанной патологией. Забрюшинные опухоли характеризуются длительным отсутствием клинических проявлений и не имеют специфических симптомов заболевания, что приводит к установлению правильного диагноза уже при распространенных опухолевых процессах (резектабельность забрюшинных опухолей варьирует от 25 до 73,2%). Обследование и лечение пациентов с неорганными опухолями забрюшинного пространства следует проводить исключительно в крупных и хорошо оснащенных онкологических центрах при наличии высококвалифицированных хирургов, владеющих техникой абдоминальных, урологических, гинекологических операций и сосудистой хирургией. Единственным методом, позволяющим рассчитывать на излечение забрюшинной опухоли, является радикальное хирургическое вмешательство. Однако пятилетняя выживаемость, даже после радикальных операций, составляет 12–41%. В первый год после хирургического вмешательства рецидив опухоли возникает у 25% больных, в течение первых двух лет – у 50%. При применении лучевого и химиолучевого лечения средняя продолжительность жизни составляет около 12 месяцев.

162.1. Гистологическая классификация.

Неорганные опухоли забрюшинного пространства – частный случай опухолей мягких тканей. Помимо опухолей, приведенных в классификации

новообразований мягких тканей, в забрюшинном пространстве могут развиваться новообразования нейрогенного происхождения (шваннома, злокачественная шваннома, ганглионеврома, нейробластома, симпатикобластома); опухоли из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации (нехромаффинная параганглиома, вненадпочечниковая феохромоцитомы, злокачественные и доброкачественные), а также опухоли из эмбриональных остатков закладки уrogenитального тракта (хорионкарцинома, мезонефрома, внегонадная семинома), опухоли из эмбриональных остатков одного, двух или всех трех зародышевых листков (тератомы, мезотелиомы, кисты: дермоидные, энтерогенные и т.д.). Лимфомы забрюшинного пространства и метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов к собственно опухолям забрюшинного пространства не относят.

163. Классификация TNM

Саркомы мягких тканей забрюшинного пространства классифицируются в соответствии с системой TNM.

164. Диагностические мероприятия

В дополнение к диагностическим мероприятиям, необходимым для сарком мягких тканей, учитывая особенности локализации неорганных опухолей забрюшинного пространства, по показаниям применяются методы уточняющей диагностики: эндоскопические исследования; рентгеноконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта, почек, мочеточников, мочевого пузыря.

165. Общие принципы лечения

Лечение проводится исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. Ведущий компонент лечения пациентов с высокодифференцированными (низкозлокачественными) неорганными опухолями забрюшинного пространства – хирургический метод. При низкодифференцированных (высокозлокачественных) опухолях лечение комбинированное и комплексное с включением лучевой терапии, полихимиотерапии как в неoadьювантном, так и адьювантном режимах, общей электромагнитной высокочастотной гипертермии.

Оптимальным вариантом хирургического пособия является полное удаление en block забрюшинной опухоли (при необходимости выполняется резекция или удаление вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов и анатомических структур). При наличии верифицированных метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется подвздошно-парааортальная лимфодиссекция.

166. Лечение по стадиям

166.1. Стадия Ia (T1b N0, NX M0, низкая степень злокачественности): хирургическое удаление опухоли.

166.2. Стадия Ib (T2b N0, NX M0, низкая степень злокачественности): хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на область резидуальной опухоли в СОД 60–70 Гр, РОД 2 Гр (при R1, R2).

166.3. Стадии II–III (T1b–T2b N0, N1 M0, высокая степень злокачественности): хирургическое удаление опухоли (при N+ выполняется лимфодиссекция) + послеоперационная лучевая терапия (СОД 40–50 Гр, РОД 2 Гр) + 3–4 курса адьювантной химиотерапии (при чувствительных гистологических типах опухоли).

166.4. При R1, R2 суммарная очаговая доза лучевой терапии на область резидуальной опухоли должна быть увеличена до 60–70 Гр (без превышения толерантных доз на здоровые органы и ткани).

При сомнении в резектабельности или нерезектабельной опухоли проводится курс лучевой терапии в СОД 40–50 Гр в режиме классического фракционирования и/или 2–3 курса химиотерапии (предпочтительнее в условиях общей или регионарной гипертермии).

При сохранении нерезектабельности опухоли проводится лучевая терапия до СОД 60–70 Гр за весь курс лечения \pm 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования).

166.5. Стадия IV (любая T и N M1, любая степень злокачественности):

паллиативное лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и регионарная гипертермия);

хирургические вмешательства для уменьшения опухолевой массы и ликвидации симптомов опухолевой компрессии. Резекция отдаленных метастазов оправдана при контролируемом опухолевом процессе.

166.6. Лечение рецидивов.

Тактика лечения рецидивных опухолей забрюшинного пространства определяется после гистологической верификации рецидива, и ее принципы соответствуют принципам лечения первичной опухоли.

167. Наблюдение, сроки и объем обследования

Диспансерное наблюдение за больными осуществляется после окончания лечения по следующей схеме:

в течение первых двух лет:

УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца;

КТ органов брюшной полости и таза – каждые 3–6 месяцев;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – каждые 6 месяцев;

с третьего года наблюдения:

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза – каждые 6 месяцев;

КТ органов брюшной полости и таза – каждые 6 месяцев;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год.

168. Схемы химиотерапии сарком мягких тканей

168.1. 1-я линия лечения.

168.1.1. AD:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

дакарбазин 750 мг/м² внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

168.1.2. DI:

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

ифосфамид 5000 мг/м² внутривенно после введения доксорубина в течение 24 часов в 1-й день;

месна 600 мг/м² внутривенно в течение 5–10 мин до введения ифосфамида, затем 2500 мг/м² внутривенно в течение 24 часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м² в течение 12 часов после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации 2 л/м²/день в 1-й и 2-й дни.

Интервал между курсами – 3 недели.

168.1.3. CyVADIC:

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;
винкристин 1 мг/м² внутривенно (максимально 2 мг) в 1-й, 8-й и 15-й дни;
доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
дакарбазин 250 мг/м² внутривенно в течение 15–30 мин в 1–5-й день.

Интервал между курсами – 3–4 недели.

168.1.4. VAIA:

винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день каждого курса с пред- и постгидратацией;

месна 2000 мг/м² внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1–3-й день (200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида);

дактиномицин 0,5 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й день каждого четного курса.

Введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м²/день в 1–3-й день. Интервал между курсами – 3–4 недели.

168.1.5. Доксорубин 75 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м² или развития химиорезистентности) – при статусе по шкале ECOG 3 балла (в адьювантном режиме проводится 3–4 курса).

168.2. 2-я линия лечения.

168.2.1. IVA (при выбранной кумулятивной дозе доксорубина):

винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

ифосфамид 3000 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й и 2-й дни (при необходимости увеличения дозы ифосфамида возможно его введение в 3-й день, при этом курсовая доза составит 9 г/м²);

месна 3000 мг/м² внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1-й, 2-й дни (при введении ифосфамида в 1–3-й день месна вводится в рекомендуемых дозах также в 1–3-й день; 300 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида);

дактиномицин 1,5 мг/м² внутривенно (максимально 2 мг) струйно в 1-й день.

Введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м²/день в 1–3-й день. Интервал между курсами 3–4 недели.

168.2.2. EVAIA:

этопозид 150 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день каждого курса;

винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день;

месна 2000 мг/м² внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1–3-й день (200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида);

дактиномицин 0,5 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й день каждого четного курса.

Введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м²/день в 1–3-й день. Интервал между курсами – 3–4 недели.

168.2.3. Доксорубицин 25 мг/м²/день внутривенно 20–30 мин в 1–3-й день; ифосфамид 2000 мг/м²/день внутривенно в виде 3-часовой инфузии в 1–5-й день;

месна 400 мг/м² в виде 3 часовой инфузии одновременно с введением первой дозы ифосфамида, затем в дозе 1200 мг/м²/день в 1–5-й день непрерывная инфузия на фоне гидратации, 2 л/м²/день в 1–6-й день.

Интервал между курсами – 3–4 недели.

168.2.4. IE (при рабдомиосаркоме):

ифосфамид 1800 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–5-й день;

месна 360 мг/м² в течение 3-часовой инфузии одновременно с введением первой дозы ифосфамида, затем в дозе 1200 мг/м²/день в 1–5-й день непрерывная инфузия на фоне гидратации, 2 л/м²/день в 1–6-й день;

этопозид 100 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–5-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

168.2.5. Доксорубицин 75 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м² или развития химиорезистентности).

168.2.6. Паклитаксел 80 мг/м² (при ангиосаркоме) в 1-й, 8-й, 15-й дни внутривенно в виде 3-часовой инфузии.

Повторный курс – через 28 дней от начала предыдущего.

168.3. Схема лечения сарком мягких тканей забрюшинной локализации с использованием полихимиотерапии и гипертермии:

1-й день – сеанс общей гипертермии + доксорубицин 50 мг/м² внутривенно;

2-й день – цисплатин 90–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией.

Курс лечения повторяется через 3–6 недель.

При использовании гипертермии в неoadьювантном режиме после 2 сеансов оценивается эффект с помощью КТ. Определяются и сравниваются объемы опухоли до начала лечения и перед операцией. После операции при гистологическом исследовании оценивается степень посттерапевтического патоморфоза удаленной опухоли, устанавливаются показания к проведению повторных сеансов общей гипертермии с полихимиотерапией и/или лучевой терапии.

168.4. При наличии противопоказаний к проведению гипертермии возможно проведение 3–4 курсов адьювантной химиотерапии по схемам, применяемым при лечении сарком мягких тканей (при чувствительных гистологических типах опухоли).

169. Агрессивный фиброматоз

Агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль, десмоидная фиброма, мышечно-апоневротический фиброматоз, фибросаркома десмоидного типа) относится к достаточно редким соединительнотканым новообразованиям мягких тканей и обычно рассматривается как доброкачественное поражение. Тем не менее, учитывая инфильтрирующий характер роста опухоли (может прорасти в кожу, органы брюшной полости, сосуды, нервы и кости), отсутствие метастатического потенциала, склонность к упорному местному рецидивированию после хирургического лечения, его клиническое течение вполне сопоставимо с высокодифференцированной фибросаркомой.

170. Классификация

В зависимости от локализации выделяют абдоминальный, экстраабдоминальный и интраабдоминальный десмоид.

Абдоминальный десмоид встречается чаще у женщин, локализуется в области прямых и косых мышц передней брюшной стенки.

Экстраабдоминальный десмоид наблюдается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, располагается преимущественно в области плечевого пояса, спины и шеи.

Интраабдоминальный десмоид развивается в брыжейке тонкой кишки, часто сочетается с полипозом толстой кишки (синдром Гарднера).

171. Диагностические мероприятия

Диагностика десмоидной опухоли осуществляется по принципам, применимым для сарком мягких тканей. При затруднении морфологического диагноза возможно применение генетического анализа (мутации в гене β -катенина). Кроме того, в опухоли иногда обнаруживается экспрессия β -эстрогеновых рецепторов.

172. Лечение агрессивного фиброматоза (десмоидная опухоль)

Лечебная программа при первичных и рецидивных десмоидных опухолях строится с учетом местного распространения и локализации процесса.

172.1. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при условии возможности выполнения радикального хирургического вмешательства (R0).

Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50–60 Гр, РОД 2 Гр) проводится при наличии резидуальной опухоли (R1, R2), а также у пациентов с высоким риском развития рецидива после удаления десмоидных опухолей больших размеров. При R1, R2, если это не ведет к выраженным функциональным нарушениям, предлагается реиссечение.

При наличии интраабдоминальной резидуальной десмоидной опухоли возможность проведения лучевой терапии рассматривается индивидуально в случае неудачи системного лечения.

172.2. Лучевая терапия (СОД 60 Гр, РОД 2 Гр) в качестве самостоятельного метода лечения применяется при нерезектабельных экстраабдоминальных и абдоминальных десмоидах или невозможности выполнить хирургическое вмешательство в связи с высоким операционным риском. При недостаточном эффекте лучевой терапии проводится системное лечение. В случае если опухоль стала резектабельной и ее удаление не сопряжено с высоким риском для жизни пациента, выполняется хирургическое вмешательство.

Лечебный ответ на системное лечение и лучевую терапию может развиваться от нескольких месяцев до лет. Стабилизацию роста десмоидной опухоли можно рассматривать как положительный лечебный эффект. В ряде случаев в последующем возможна медленная (2–3 года) частичная и полная регрессия опухоли.

172.3. Системное лечение включает химиотерапию низкими дозами цитостатиков, гормональную терапию, химиотерапию, аналогичную химиотерапии сарком мягких тканей (доксорубицин и схемы, содержащие доксорубицин). На первом этапе системного лечения используются наименее токсичные схемы.

ГЛАВА 19

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ (С40, С41)

Злокачественные опухоли костей в структуре онкологической заболеваемости составляют примерно 1% от всех злокачественных новообразований. Первичные злокачественные опухоли костей наблюдаются в любом возрасте, но чаще всего в 15–40 лет. По данным некоторых авторов, наиболее часто заболевают дети, подростки, лица молодого возраста, причем в подростковом и юношеском возрасте (до 20 лет). Этиологические моменты развития опухолей костей изучены недостаточно. Нередко быстрому прогрессированию опухоли способствует травма. Среди злокачественных опухолей костей наиболее часто встречается остеогенная саркома (50–60%), на втором месте – саркома Юинга, далее следуют хондросаркома, фибросаркома и др. У части больных злокачественные опухоли развиваются в результате малигнизации доброкачественных и опухолевидных образований.

Последние десять лет в Беларуси ежегодно регистрировалось от 90 до 140 случаев злокачественных опухолей костей.

В 2010 г. злокачественными опухолями этой локализации заболело 95 человек, из них 49 случаев заболевания пришлось на мужское население республики, 46 – на женское. У 14 больных (14,7%) установлена I стадия заболевания, у 31 (32,6%) – II, у 2 (2,1%) – III, у 14 (14,7%) – IV, у 34 пациентов (35,9%) стадия заболевания на момент регистрации диагноза не была установлена.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения составил $1,0^{0}/_{0000^{0}}$ для мужчин – $1,1^{0}/_{0000^{0}}$ для женщин – $0,9^{0}/_{0000^{0}}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $0,9^{0}/_{0000^{0}}$, $1,1^{0}/_{0000^{0}}$, $0,8^{0}/_{0000^{0}}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 1023 больных (493 мужчины и 530 женщин). Болезненность в целом по республике составила $10,6^{0}/_{0000^{0}}$ у мужчин – $11,0^{0}/_{0000^{0}}$ у женщин – $10,3^{0}/_{0000^{0}}$.

В 2010 г. умерло 60 больных злокачественными опухолями костей (36 мужчин и 24 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $0,6^{0}/_{0000^{0}}$ у мужчин – $0,8^{0}/_{0000^{0}}$ у женщин – $0,5^{0}/_{0000^{0}}$, а стандартизованный – $0,4^{0}/_{0000^{0}}$, $0,6^{0}/_{0000^{0}}$, $0,3^{0}/_{0000^{0}}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 22,0%, у мужчин – 17,6%, у женщин – 27,5%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,63 – среди всего населения, 0,73 – у мужчин, 0,52 – у женщин.

174. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2002)

174.1. Хрящевые опухоли.

174.1.1. Хондросаркома:

центральная, первичная и вторичная;

периферическая;

дифференцированная;
мезенхимальная;
светлоклеточная.

174.2. Остеогенные опухоли.

174.2.1. Остеосаркома:

классическая: хондробластическая, фибробластическая, остеобластическая;
телангиэктатическая;

мелкоклеточная;

центральная низкоклеточная;

вторичная;

параостальная;

периостальная;

высококлеточная поверхностная.

174.3. Соединительнотканые опухоли: фибросаркома.

174.4. Фиброгистиоцитарные опухоли: злокачественная фиброзная гистиоцитома.

174.5. Саркома Юинга / примитивная нейроэктодермальная опухоль.

174.6. Гематопоэтические опухоли:

плазмоцитарная миелома¹;

злокачественная лимфома, БДУ.

174.7. Гигантоклеточные опухоли: злокачественная гигантоклеточная опухоль.

174.8. Нотохордальные опухоли: хордома.

174.9. Сосудистые опухоли: ангиосаркома.

174.10. Гладкомышечные опухоли: лейомиосаркома.

174.11. Жировые опухоли: липосаркома.

174.12. Разнообразные опухоли: метастатические злокачественные опухоли.

Примечание:

¹ В клинических протоколах диагностика и лечение данной нозологической формы не рассматривается.

175. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей, за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной / юстакортикальной остео- и юстакортикальной хондросаркомы. Обязательно должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень ее злокачественности.

175.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко. В случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0, а не NX или pNX.

175.2. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до 8 см в наибольшем измерении;
 T2 – опухоль более 8 см в наибольшем измерении;
 T3 – прерывистая опухоль в первично пораженной кости.

175.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

175.4. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в легком;

M1b – метастазы в других органах и тканях.

175.5. pTNM патогистологическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

175.6. G – гистопатологическая степень злокачественности (табл. 58 – таблица перевода трех- и четырехстепенной системы в двухстепенную систему (низкая против высокой степени злокачественности)):

Таблица 58

Двухстепенная система TNM	Трехстепенная система	Четырехстепенная система
Низкая степень злокачественности	G1	G1 G2
Высокая степень злокачественности ¹	G2 G3	G3 G4

Примечание:

¹Саркома Юинга классифицируется как высокозлокачественная.

175.7. Резюме (табл. 59):

Таблица 59

Кости	
T1	≤ 8 см
T2	> 8 см
T3	Прерывистая опухоль в первичном очаге
N1	Регионарные лимфатические узлы
M1a	Легкое
M1b	Другие места
	Низкозлокачественные
	Высокозлокачественные

175.8. Группировка по стадиям (табл. 60):

Таблица 60

Стадия IA	T1	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия III	T3	N0, NX	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IVA	Любая T	N0, NX	M1a	Любая степень злокачественности
Стадия IVB	Любая T	N1	Любая M	Любая степень злокачественности
	Любая T	Любая N	M1b	Любая степень злокачественности

176. Диагностические мероприятия

176.1. Клинический минимум диагностики сарком костей включает:

сбор анамнеза;

физикальное обследование;

рентгенографию всей пораженной кости в прямой и боковой проекциях, включая смежные суставы (при необходимости ее дополняют прицельными снимками и томограммами);

компьютерную томографию (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

остеосцинтиграфию (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

ПСА – для мужчин старше 40 лет;

маммографию – для женщин старше 40 лет;

биопсию костного мозга из подвздошной кости (при саркоме Юинга);

определение транслокации EWS гена t (11; 22) (q24; q12) и t (21; 22) (q22; q12) при саркоме Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолях;

морфологическую верификацию заболевания с установлением гистологического типа, степени дифференцировки и степени злокачественности опухоли (открытая ножевая биопсия имеет преимущества перед трепанобиопсией);

при небольших или глубокозалегающих опухолях трепанобиопсию выполняют под ультрасонографическим или рентгенографическим контролем;

размеры столбика тканей не должны быть менее 4 × 10 мм,

при ножевой биопсии разрез не должен затруднять последующий выбор варианта оперативного вмешательства (продольный разрез);

в сложных диагностических случаях для установления нозологической формы заболевания проводится иммуногистохимическое исследование;

цитологическое исследование (не заменяет гистологической верификации диагноза):

мазков соскоба с поверхности изъязвленной опухоли;

мазков-отпечатков материала, взятого с помощью ножевой или трепанобиопсии;

КТ органов грудной клетки (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии);

УЗИ органов брюшной полости (исследование повторяют после завершения индукционной химиотерапии).

176.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ, электролиты – К, Na, Ca, Cl);
коагулограмма – по показаниям.

176.3. Дополнительные методы обследования:

МРТ пораженной области (исследование проводят, если по результатам КТ не может быть исключено первичное злокачественное поражение кости);
ангиография (выполняется при большом мягкотканном компоненте опухоли, локализующемся в области прохождения магистральных сосудов);
ЭКГ.

177. Общие принципы лечения

Основными критериями для выработки лечебной тактики являются гистологический тип новообразования, биологические особенности опухоли (степень злокачественности), размеры, объем, локализация и распространенность опухоли.

177.1. Основные принципы лечения:

хирургическое лечение проводится при высокодифференцированных опухолях: хондросаркоме, фибросаркоме, центральной и параостальной остеосаркоме низкой степени злокачественности;

комбинированное и/или комплексное лечение с обязательным включением хирургического компонента осуществляется при остеосаркоме, дедифференцированной хондросаркоме, мезенхимальной хондросаркоме злокачественной фиброзной гистиоцитоме;

комплексное лечение с использованием лучевой и химиотерапии (в том числе с включением хирургического компонента) применяется при саркоме Юинга, периферической PNET, лимфоме кости.

177.2. Хирургические операции при опухолях костей.

177.2.1. Ампутации и экзартикуляции (в том числе межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение и др.) проводятся в рамках радикального лечения или с паллиативной целью при далеко зашедшем опухолевом процессе (патологический перелом, инфицирование тканей, выраженная интоксикация). Ампутации при злокачественных опухолях выполняют, как правило, за пределами пораженных костей, руководствуясь схемой уровней ампутации, предложенной В. Coley (1960).

177.2.2. Органосохраняющие операции выполняются в рамках радикального лечения при:

высокодифференцированных (низкозлокачественных) новообразованиях в начальных периодах развития (хондросаркома, паростальная саркома, фибросаркома) в виде самостоятельного лечения;

низкодифференцированных (высокозлокачественных) новообразованиях (остеосаркома, саркома Юинга, злокачественная фиброзная гистиоцитома, дедифференцированная хондросаркома и др.) в рамках комплексного лечения.

177.2.2.1. К числу типичных органосохраняющих операций относятся:

краевая резекция (может применяться в исключительных случаях при саркоме Юинга);

сегментарная резекция кости без замещения дефекта (применяется при локализации опухолей в малоберцовой и локтевой костях, ключице, ребрах, костях кисти, стопы и др.);

сегментарная резекция кости с одномоментной костной ауто-, аллопластикой или эндопротезированием (линия резекции кости должна отстоять от рент-

генологически установленного края опухолевого поражения на 5–6 см);
экстирпация всей пораженной опухолью кости с замещением кости алло-
трансплантатом (эндопротезом) или без замещения.

177.2.2.2. Противопоказания к органосохраняющим оперативным вмеша-
тельствам:

вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка;
патологические переломы (относительное противопоказание);
инфицирование тканей в зоне опухоли;
обширное опухолевое поражение мышц.

178. Лечение отдельных нозологических форм наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей костей

178.1. Остеосаркома.

Основной вид лечения – сочетание хирургического удаления опухоли и хи-
миотерапии. При нерезектабельных опухолях возможно включение в систему
паллиативного лечения лучевой терапии.

178.1.1. IIA, IIB, III (T1–T3 N0, NX M0) стадии.

178.1.1.1. Лечение начинают с двух курсов неoadъювантной химиотерапии с
использованием следующей схемы:

цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день в виде 24-часовой инфузии с
постгидратацией;

доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1–3-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

178.1.1.2. Операция выполняется сразу после восстановления гематологи-
ческих показателей. Химиотерапия возобновляется через 2 недели. Если опе-
ративное лечение по каким-либо причинам откладывается, проводится еще
один (третий) предоперационный курс.

Объем оперативных вмешательств:

сегментарная резекция трубчатой кости с одномоментной костной ауто- и
аллопластикой или эндопротезированием;

при локализации резектабельных опухолей в лопатке, ребре, грудине, лок-
тевой и малой берцовой кости, костях таза и др. выполняется экстирпация всей
пораженной кости;

при невозможности выполнения органосохраняющего лечения в связи с
местной распространенностью опухоли и отсутствием клинического эффекта
после проведения неoadъювантного лечения проводится ампутация конеч-
ности.

178.1.1.3. При низкой степени ПТИ ($\geq 10\%$ жизнеспособных клеток в удален-
ной опухоли, 1–2 степень) проводится 4 курса полихимиотерапии, включающих
высокодозный метотрексат (HD–MTX) и ифосфамид (8–9-й день в дозе 3 г/м²/сут.
в виде 4-часовой инфузии на фоне пре- и постгидратации с одновременным
назначением антидота (месна в дозе 3 г/м²/сут.)). Курсы повторяют каждые
3–4 недели. Режим введения HD–MTX в дозе 8 г/м² (1-й день) предусматрива-
ет проведение пре- (не менее 12 часов) и постгидратации (не менее 72 часов)
в объеме 2 л/м². Одновременно проводится ощелачивание мочи из расчета
100 мл/м² 5% раствора бикарбоната натрия. Непосредственно 4-часовое вве-
дение MTX начинают при pH мочи выше 7,4. После окончания инфузии MTX на
протяжении 2 суток продолжается гидратация и ощелачивание мочи. Приме-
нение кальция фолината в дозе 15 мг/м² начинают спустя 24 часа после окон-
чания инфузии MTX каждые 6 часов, всего 18 введений. При замедленном

выведении МТХ доза кальция фолината увеличивается до 50–100 мг/м² и его вводят через 3-часовые интервалы до полного исчезновения МТХ в сыворотке крови. С целью контроля за выведением МТХ и предупреждения его токсичности проводится определение концентрации препарата в плазме крови на 0, 24, 48 и 72 часа после окончания инфузии. Уровень МТХ в плазме крови через 24 часа выше 10 мкмоль/л, через 48 часов выше 2 мкмоль/л и через 72 часа выше 0,2 мкмоль/л относится к признакам угрожающей токсичности.

178.1.1.4. При низкой степени ПТИ и наличии противопоказаний для использования HD–МТХ возможно применение карбоплатина и этопозида:

этопозид 150 мг/м² внутривенно в виде 1-часовой инфузии в 1–4-й день;

карбоплатин 150 мг/м² внутривенно в виде 1-часовой инфузии в 1–4-й день.

Интервал между курсами – 3–4 недели.

178.1.1.5. При высокой степени ПТИ (< 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли, 3–4 степень) проводится 4 курса полихимиотерапии, включающих доксорубин и цисплатин.

178.1.2. IV (любая T N1 M0) стадия:

лечение, аналогичное таковому при IIA, IIB, III стадии, дополняется регионарной лимфаденэктомией;

одномоментно с операцией на первичной опухоли (органосохраняющая или органоуносящая операция) выполняется типичная регионарная лимфодиссекция.

178.1.3. IV (любая T N0 M1a–b) стадия:

проводится комплексное лечение по индивидуальной программе с использованием химиотерапии и лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия, гемосорбция) в зависимости от распространенности опухолевого процесса и общего состояния больного;

при стабилизации опухолевого процесса в ходе лечения возможно выполнение органосохраняющей операции на первичном очаге;

при развитии осложнений со стороны первичного очага (распад опухоли, кровотечение, патологические переломы с выраженным болевым синдромом) выполняется ампутация (экзартикуляция) конечности;

вопрос о хирургическом лечении отдаленных метастазов, в том числе в легких, рассматривается при излеченности первичного очага и стабилизации опухолевого процесса.

178.1.4. При возврате заболевания проводится вторая линия химиотерапии, которая зависит от ранее проведенного химиотерапевтического лечения. Если не применялся HD–МТХ, то его использование является методом выбора.

178.2. Саркома Юинга.

Основной вид терапии – системная химиотерапия и локальное лечение опухоли (лучевое, хирургическое).

178.2.1. 1-й этап: индукционная химиотерапия.

Включает 4 курса химиотерапии с 3-недельным интервалом между ними.

Схемы химиотерапии определяются исходным объемом первичного опухолевого очага.

178.2.1.1. При объеме опухоли < 150 мл и отсутствии метастазов (группа стандартного риска) на первом этапе проводят химиотерапию по следующей схеме:

винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день каждого курса с пред- и постгидратацией;

месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1–3-й день (200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида);

дактиномицин 0,5 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й день каждого четного курса.

178.2.1.2. При объеме опухоли ≥ 150 мл и/или наличии метастазов (группа высокого риска) на первом этапе проводят химиотерапию по следующей схеме: эпозид 150 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день каждого курса;

винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1–3-й день каждого курса с пред- и постгидратацией;

месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1–3-й день (200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида);

дактиномицин 0,5 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й день каждого четного курса.

178.2.2. 2-й этап: локальное лечение (хирургическое, лучевое, комбинированное).

178.2.2.1. В случаях, когда опухоль была первично резектабельной или первично нерезектабельной, но после 4 курсов индукционной химиотерапии стала резектабельной, производится органосохраняющее хирургическое вмешательство.

При исходном поражении регионарных лимфатических узлов выполняется регионарная лимфаденэктомия.

178.2.2.2. Если после 4 курсов индукционной химиотерапии регрессия опухоли составляет $\leq 50\%$ и невозможно выполнить радикальную органосохраняющую операцию, проводится предоперационная лучевая терапия на фоне продолжающейся химиотерапии. Суммарная очаговая доза облучения 46–50 Гр. С целью оптимизации химиолучевого лечения целесообразно использование режима ускоренного гиперфракционирования. В объем облучения включают опухоль и 2 см окружающих тканей. Хирургическое вмешательство выполняется после восстановления показателей крови (лейкоциты – 2×10^9 /л или нейтрофилы – 1×10^9 /л и тромбоциты – 100×10^9 /л) и прекращения кожной лучевой реакции.

178.2.2.3. Если в результате индукционной химиотерапии получена полная клиническая регрессия опухоли, альтернативой хирургическому вмешательству может быть лучевая терапия. Лучевую терапию в этом случае начинают сразу после 4 курсов индукционной терапии в СОД 60–66 Гр в режиме классического фракционирования. При локализации опухоли на конечностях объем облучения после индукционной химиотерапии может быть ограничен опухолью, размеры которой устанавливаются на основе рентгенографических данных, и не менее 5 см здоровых тканей кости, а также 1 см окружающих мягких тканей. Химиотерапия продолжается по программе без перерыва.

178.2.2.4. Послеоперационная лучевая терапия.

Применяется у пациентов, которым не проводилась предоперационная лучевая терапия. Показания к ее проведению определяются видом оперативного вмешательства (радикальное, нерадикальное) и чувствительностью опухоли к цитостатическим препаратам, определяемой по данным морфологического исследования.

178.2.2.5. Градации чувствительности к химиотерапии:

хорошая – ≤ 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли (3–4 степень патоморфоза по Huvos);

низкая – ≥ 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли (1–2 степень патоморфоза по Huvos).

178.2.2.6. Дозы лучевой терапии.

178.2.2.6.1. Резекция кости в пределах опухоли – СОД 60–66 Гр.

178.2.2.6.2. Краевая резекция при хорошей чувствительности к химиотерапии – СОД 46–50 Гр.

178.2.2.6.3. Краевая резекция при низкой чувствительности к химиотерапии – СОД 56–60 Гр.

178.2.2.6.4. Радикальная резекция при хорошей чувствительности к химиотерапии – лучевая терапия не проводится.

178.2.2.6.5. Радикальная резекция при низкой чувствительности к химиотерапии – СОД 46–50 Гр.

178.2.2.6.6. При отсутствии излечения первичного очага после завершения химиолучевого лечения, возникновении осложнений со стороны первичного очага (распад, кровотечение, патологические переломы без надежды на консолидацию из-за большого объема поражения и т.д.) выполняется ампутиация (экзартикуляция) конечности или удаление пораженной плоской кости.

178.2.2.7. IV стадия (любая T N0 M1a–b).

Лучевая терапия:

на первичный опухолевый очаг – СОД 56–66 Гр;

при метастазах в легких – лучевое воздействие на весь объем обоих легких (поочередно) в РОД 3,3 Гр 3 раза в неделю (через день), СОД 13,2 Гр и дополнительное локальное облучение метастазов в СОД до 30 Гр.

При полной регрессии метастатических очагов в легких на фоне проводимой химиотерапии целесообразно проведение лучевого воздействия на весь объем обоих легких в дозе 13,2 Гр.

При метастазах в костях – локальное облучение (РОД 4 Гр, СОД 28 Гр или 8–10 Гр однократно).

При наличии одиночного (-ых) метастаза (-ов) в легком или его значительной регрессии после проведения химиолучевого лечения и излеченности первичного опухолевого очага производится хирургическое вмешательство на легком.

178.2.3. 3-й этап: консолидирующая химиотерапия.

Проводится по тем же схемам и режимам, что и на этапе индукции. Общее количество курсов химиотерапии составляет 12–15 (от начала лечения).

178.2.4. Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция). Выбор 2-й линии химиотерапии зависит от ранее использованных лекарств.

178.3. Хондросаркома.

178.3.1. Объем оперативного вмешательства и метод лечения больных хон-

дросаркомой зависят от локализации опухоли, размеров очага поражения и степени злокачественности. Основным методом лечения хондросаркомы G1–3 или светлоклеточной саркомы – радикальное хирургическое удаление опухоли с одномоментной пластикой (по показаниям). При нерезектабельной опухоли или невозможности выполнить органосохраняющее вмешательство, а также отказе больного от ампутации проводится фотонная лучевая терапия в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр).

178.3.2. Лечение дедифференцированной хондросаркомы проводится по протоколу лечения остеосаркомы. В качестве варианта лечения возможно выполнение на первом этапе радикального хирургического вмешательства с последующими курсами адъювантной химиотерапии.

178.3.3. Лечение мезенхимальной хондросаркомы проводится по протоколу лечения саркомы Юинга. В случае если опухоль не может быть полностью удалена, проводится лучевая терапия.

178.3.4. Основные типы оперативных вмешательств при хондросаркомах.

178.3.4.1. При локализации опухоли в трубчатых костях – сегментарная резекция кости с замещением дефекта ауто- или аллотрансплантатом, эндопротезирование.

178.3.4.2. При локализации опухоли в крыле подвздошной кости, лопатке, малоберцовой, локтевой и других костях – сегментарная резекция или экстирпация кости.

178.3.4.3. При наличии противопоказаний к органосохраняющему лечению выполняется ампутация или экзартикуляция конечности, в том числе вместе с половиной таза или плечевого пояса.

178.3.4.4. Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция).

179. Наблюдение, сроки и объем обследования

179.1. При остеосаркоме и других высокозлокачественных саркомах наблюдение проводится:

в течение первых двух лет после завершения лечения – каждые 3 месяца;

в течение третьего года – каждые 4 месяца;

в течение четвертого и пятого года – каждые 6 месяцев;

далее – ежегодно.

179.1.1. Методы обследования:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

пальпация всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенография органов грудной клетки – при каждом обследовании;

КТ органов грудной клетки – 1 раз в 6 месяцев в течение 1 года наблюдения, 1 раз в год – на втором году наблюдения, в последующем – по показаниям;

остеосцинтиграфия – по показаниям;

УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев.

179.2. При саркоме Юинга наблюдение проводится:

в течение первых трех лет после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

в течение четвертого и пятого года – 1 раз каждые 6 месяцев;

в течение последующих 5 лет – 1 раз в год.

179.2.1. Методы обследования:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

магнитно-резонансная / компьютерная томография области первичного опухолевого очага – каждые 6 месяцев в течение первых двух лет (рекомендуется);

пальпация всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенография органов грудной клетки – в течение первых 2 лет каждые 3 месяца; далее – 1 раз каждые 6 месяцев;

КТ органов грудной клетки 1 раз в год в течение первых 2 лет, в последующем – по показаниям;

УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев.

179.3. При низкоккачественных саркомах наблюдение проводится каждые 6 месяцев в течение 2 лет и далее ежегодно.

179.3.1. Методы обследования:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

рентгенография органов грудной клетки – при каждом контрольном осмотре.

ГЛАВА 20

МЕЛАНОМА КОЖИ (С43, С51.0, С60.9, С63.2)

Меланома кожи составляет 1–4% в общей структуре злокачественных новообразований человека. Следует отметить, что меланома кожи большой срамной губы, полового члена и мошонки встречается спорадически и на общую эпидемиологическую картину существенного влияния не оказывает.

За последние десять лет ежегодное число заболеваний меланомой кожи в Беларуси увеличилось в 1,5 раза: с 461 случая в 2001 г. до 676 – в 2010 г.

Из вновь заболевших этой патологией в 2010 г. 235 случаев приходилось на мужчин и 441 – на женщин. У 231 больного (34,2%) установлена I стадия заболевания, у 329 (48,7%) – II, у 52 (7,7%) – III, у 34 (5,0%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики меланомой кожи составил $7,0^0/_{0000}$, для мужчин – $5,2^0/_{0000}$, для женщин – $8,6^0/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $4,6^0/_{0000}$, $3,9^0/_{0000}$, $5,2^0/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5050 больных меланомой кожи (1441 мужчина и 3609 женщин). Болезненность в целом по республике – $52,2^0/_{0000}$ у мужчин – $32,0^0/_{0000}$ у женщин – $70,0^0/_{0000}$.

В течение года умерло 239 больных (113 мужчин и 126 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности для всего населения и среди мужчин – $2,5^0/_{0000}$, среди женщин – $2,4^0/_{0000}$, а стандартизованный – $1,6^0/_{0000}$, $1,9^0/_{0000}$ и $1,4^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 11,1%, мужчин – 15,7%, женщин – 8,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости меланомой кожи выглядело следующим образом: 0,35 – среди всего населения, 0,48 – мужчин, 0,29 – женщин.

180. Гистологическая классификация

Наиболее часто встречающиеся гистологические типы:

меланома in situ;

злокачественная меланома без дополнительных уточнений (БДУ);

поверхностно распространяющаяся меланома;

узловая меланома;

лентиго-меланома, злокачественная;

акральная лентигинозная меланома;

десмопластическая меланома;

эпителиоидно-клеточная меланома;

веретенноклеточная меланома;

баллоноклеточная меланома;

голубой невус, злокачественный;

злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе;

беспигментная меланома;

злокачественная меланома регрессирующая;
злокачественная меланома в пограничном невусе;
лентигозная меланома слизистой оболочки;
смешанная эпителиоидная и веретеночлеточная меланома.

181. Классификация TNM

181.1. T – первичная опухоль.

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после иссечения (pT):

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

pT0 – первичная опухоль не определяется;

pTis – меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение)¹;

pT1a – меланома толщиной 1 мм или менее; уровень инвазии по Clark II или III без изъязвления;

pT1b – меланома толщиной 1 мм или менее; уровень инвазии по Clark IV или V с изъязвлением;

pT2a – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм, без изъязвления;

pT2b – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм, с изъязвлением;

pT3a – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм, без изъязвления;

pT3b – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм, с изъязвлением;

pT4a – меланома толщиной более 4 мм без изъязвления;

pT4b – меланома толщиной более 4 мм с изъязвлением.

Примечание:

¹ pTx включает срезанную или регрессировавшую меланому.

181.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастаз только в 1 лимфатическом узле;

N1a – клинически не выявляемый (микроскопический) метастаз;

N1b – клинически явный (макроскопический) метастаз;

N2 – метастазы только в 2–3 регионарных лимфатических узлах или транзитные метастазы² (сателлиты³);

Примечания:

² Транзитные метастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов.

³ К сателлитам относятся опухолевые гнезда или узлы (макро- или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли.

N2a – клинически не выявляемые (микроскопические) метастазы;
 N2b – клинически явные (макроскопические) метастазы;
 N2c – сателлиты или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N3 – метастазы в 4-х и более регионарных узлах, или конгломерат метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, или транзитные метастазы, или сателлиты с метастазами в регионарном лимфатическом узле (-ах).

181.3. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1a – метастазы в коже, подкожной клетчатке или в отдаленных лимфатических узлах;

M1b – метастазы в легком;

M1c – метастазы в других висцеральных органах или отдаленные метастазы любых локализаций в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

181.4. pN – регионарные лимфатические узлы.

Гистологическое исследование обычно включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. pN-категории соответствуют N-категориям:

pN0 – лимфатические узлы не поражены, а их количество меньше 6;

pN0(sn) – N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции;

pN1(sn) – одиночный метастаз, установленный путем биопсии сторожевого узла.

181.5. pM – отдаленные метастазы.

pM-категории соответствуют M-категориям.

181.6. Резюме (табл. 61):

Таблица 61

pT1a	≤ 1 мм, уровень инвазии II или III без изъязвления
pT1b	≤ 1 мм, уровень инвазии IV или V с изъязвлением
pT2a	> 1–2 мм без изъязвления
pT2b	> 1–2 мм с изъязвлением
pT3a	>2-4 мм, без изъязвления
pT3b	> 2-4 мм с изъязвлением
pT4a	> 4 мм без изъязвления
pT4b	> 4 мм с изъязвлением
N1	1 лимфатический узел
N1a	Микроскопический метастаз
N1b	Макроскопический метастаз
N2	2–3 лимфатических узла или сателлиты / транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов
N2a	Микроскопические метастазы
N2b	Макроскопические метастазы
N2c	Сателлиты или транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов
N3	≥ 4 лимфатических узлов; конгломерат; сателлиты или транзитные метастазы с поражением лимфатических узлов

181.7. Группировка по стадиям (табл. 62):

Таблица 62

Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия I	pT1	N0	M0
Стадия IA	pT1a	N0	M0
Стадия 1B	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Стадия IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Стадия IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Стадия IIC	pT4b	N0	M0
Стадия III	Любая pT	N1–3	M0
Стадия IIIA	pT1a–4a	N1a, 2a	M0
Стадия IIIB	pT1a–4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b–4b	N1a, 2a, 2c	M0
Стадия IIIC	pT1b–4b	N1b, 2b	M0
	Любая pT	N3	M0
Стадия IV	Любая pT	Любая N	M1

182. Диагностические мероприятия

Осмотр кожных покровов всего тела, в том числе волосистой части головы, половых органов и перианальной зоны;

пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);

рентгенографическое исследование органов грудной клетки;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов или КТ таза при метастазах в пахово-подвздошных лимфатических узлах;

цитологическое исследование мазков-отпечатков новообразования (при изъязвленной поверхности опухоли);

эксцизионная биопсия со срочным интраоперационным гистологическим исследованием – при отсутствии изъязвления;

тонкоигольная аспирационная биопсия – при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения (данные УЗИ); эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла – при неинформативности;

остеосцинтиграфия, КТ органов грудной и брюшной полостей, КТ или МРТ головного мозга – при наличии отдаленных метастазов и/или клинических симптомов (дополнительные методы обследования).

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты – К, Na, Ca, Cl); коагулограмма – по показаниям;

ЭКГ.

183. Общие принципы лечения

Основной метод лечения меланомы кожи – хирургический. При метастатических формах заболевания используются хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения.

183.1. Особенности анестезиологического обеспечения:

оперативные вмешательства по поводу меланомы кожи выполняются под наркозом;

при отсутствии клинических признаков меланомы эксцизионная биопсия пигментных новообразований кожи выполняется под местной анестезией (инъекционная игла никогда не должна вводиться в пигментное новообразование или под него);

при наличии клинических признаков, указывающих на возможный злокачественный характер опухоли, эксцизионная биопсия выполняется под наркозом.

183.2. Стандартные хирургические вмешательства.

183.2.1. При эксцизионной биопсии опухоль иссекают эллипсоидным разрезом, отстоящим на 2–3 мм от краев образования. Срочное гистологическое исследование, несомненно, дает преимущество немедленного ответа и позволяет выполнить своевременное радикальное хирургическое вмешательство (в этот же день). При решении вопроса о необходимости его выполнения следует учитывать вероятность ошибочного диагноза при срочном гистологическом исследовании и/или затруднения правильного определения рТ по парафиновым препаратам. Если диагноз меланомы установлен по парафиновым препаратам, адекватное хирургическое вмешательство выполняется в кратчайшие сроки после получения заключения.

183.2.2. При иссечении опухоли отступление от краев составляет:

меланома *in situ* – 0,5 см;

меланома толщиной ≤ 1,0 мм – 1,0 см;

меланома толщиной 1,01–2 мм – 1–2 см;

меланома толщиной более 2 мм – не менее 2 см.

183.2.3. При больших изъязвленных меланоммах опухоль иссекают, отступив от клинически определяемого ее края на менее 3 см (для дистального направления от регионарных лимфатических узлов) и не менее 4–5 см (для проксимального направления от регионарных лимфатических узлов).

Меланому удаляют единым блоком с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и мышечной фасцией или апоневрозом.

183.2.4. При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев (при небольшой поверхностной меланоме возможна органосохраняющая операция с применением пластики).

183.2.5. При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

183.2.6. При образовании обширного раневого дефекта, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется:

пластика свободным кожным лоскутом (при локализации опухоли на нижней конечности свободный кожный лоскут заготавливается на бедре противоположной конечности или в других донорских зонах);

кожная пластика местными тканями;

комбинированная кожная пластика;

пластика перемещенными островковыми лоскутами или аутоотрансплантация комплексов тканей с использованием микрохирургической техники.

182.2.7. Лимфодиссекция проводится при наличии метастазов в лимфатических узлах или поражении сторожевого лимфатического узла одновременно с удалением первичного опухолевого очага.

Профилактическая лимфодиссекция выполняется при локализации первичного опухолевого очага на коже в проекции лимфатического регионарного коллектора и наличии признаков, свидетельствующих о высокой вероятности метастазирования (изъязвленные опухоли толщиной более 2 мм с или без инфильтрации подлежащих тканей).

Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате:

подключично-подмышечно-подлопаточная;

подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (фулярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция выполняется исключительно в виде профилактического вмешательства. При подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты. Отсроченная лечебная лимфодиссекция производится при развитии метастазов в регионарных лимфатических узлах после излечения первичного опухолевого очага.

183.3. Лучевая терапия.

183.3.1. Лучевая терапия применяется преимущественно с паллиативной целью с использованием следующих режимов фракционирования:

СОД 60 Гр за 30 фракций при РОД 2 Гр в течение 6 недель;

СОД 50 Гр за 20 фракций при РОД 2,5 Гр в течение 4 недель;

СОД 48 Гр за 20 фракций при РОД 2,4 Гр в течение 4 недель;

СОД 30 Гр за 5 фракций при РОД 6 Гр в течение 2,5 недель (облучение проводится 2 раза в неделю).

183.3.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) может использоваться в качестве адъювантного послеоперационного воздействия на область регионарного лимфатического коллектора. Показания к ее применению следующие:

резекция околоушной слюнной железы по поводу макроскопически определяемых метастазов;

метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах;

метастазы с макроскопически определяемым экстракапсулярным распространением;

реализовавшийся после лимфаденэктомии повторный регионарный метастаз (облучение проводится после его хирургического удаления).

183.4. Лечение по стадиям.

183.4.1. I и II стадии:

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (при необходимости выполняется кожная пластика).

183.4.2. III стадия:

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (включая сателлиты и транзитные метастазы) + регионарная лимфодиссекция ± послеоперационная лучевая терапия на область пораженного лимфатического коллектора в СОД 60 Гр;

при наличии множественных транзитных метастазов (N2c) на нижней конечности возможно применение регионарной перфузионной химиотерапии.

183.4.3. IV стадия:

при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии в обычных или модифицированных условиях (гипертермия, гипергликемия и др.), паллиативная лучевая терапия;

у компенсированных пациентов с солитарными висцеральными метастазами возможно их хирургическое удаление;

паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

183.5. Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланомы.

183.5.1. Цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией во 2–5-й день;

винбластин 1,6 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й день;

дакарбазин 800 мг/м² 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день.

Повторение циклов – каждые 3 недели.

183.5.2. Дакарбазин 200–250 мг/м² внутривенное вливание в течение 15–30 мин в 1–5-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего цикла).

183.5.3. Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й день. При удовлетворительной переносимости второй и последующие курсы – по 200 мг/м² внутрь в 1–5-й день. Цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего).

183.5.4. Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день.

Повторение цикла – каждые 3 недели.

183.5.5. Интерлейкин-2 1,0 мг/м² подкожно в 1–4-й день;

интерферон-α 5 × 10⁶ МЕ/м² подкожно в 1–5-й, 7-й, 9-й, 11-й и 13-й дни;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й день;

винбластин 1,6 мг/м² внутривенно струйно в 1–4-й день;

дакарбазин 800 мг/м² 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день.

Циклы повторяют каждые 3 недели.

183.5.6. У больных со статусом 0–1 по шкале ECOG с уровнем ЛДГ, не превышающим 1,5 верхней границы нормы, возможно проведение химиоиммунотерапии с введением высоких доз интерлейкина-2.

183.5.6.1. Дакарбазин 850 мг/м² 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день; цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й день;

интерлейкин-2 9 мг/м² внутривенная 4-часовая инфузия в 1-5-й день.

Повторение циклов – каждые 3 недели.

183.5.6.2. Дакарбазин 850 мг/м² 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день; 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й день;

интерлейкин-2 в режиме постепенного снижения дозы;

внутривенная 20-часовая инфузия 18 мг/м² в 1-й день;

внутривенная 4-часовая инфузия 9 мг/м² во 2-й день;

внутривенная 4-часовая инфузия 4 мг/м² в 3–4-й день.

Циклы повторяют каждые 3 недели.

183.5.7. Лечение рецидивов заболевания.

183.5.7.1. При реализации метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется лимфодиссекция ± адьювантная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора.

183.5.7.2. При наличии резидуальной опухоли после лимфодиссекции, а также изначально нерезектабельных регионарных метастазах возможно проведение лучевой и лекарственной терапии в соответствии с принципами лечения генерализованной формы меланомы.

183.5.7.3. При наличии отдаленных метастазов лечение осуществляется по индивидуальным программам (химиотерапия, иммунотерапия, химиоиммунотерапия, общая и локальная гипертермия, гипергликемия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция и др.).

183.5.7.4. У компенсированных пациентов с солитарными висцеральными метастазами возможно их хирургическое удаление.

183.5.7.5. При метастазах в головном мозгу в зависимости от клинической ситуации возможны резекция метастаза, стереотаксическая радиохирургия, облучение всего головного мозга, химиолучевое лечение (см. гл. 35 «Новообразование центральной нервной системы» на с. 401–424).

184. Наблюдение, сроки и объем обследования

184.1. Меланома *in situ*:

ежегодный осмотр кожных покровов;

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и их ежемесячное проведение.

184.2. Стадия IA-IIA:

анамнез и физический осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов – каждые 3–12 месяцев в течение первых пяти лет (далее – один раз в год);

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и их ежемесячное проведение.

184.3. Стадия IIB–III:

анамнез и осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов – каждые 3–6 месяцев в течение первых двух лет; в течение третьего года – каждые 4–12 месяцев, далее – ежегодно;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, общий анализ крови, уровень ЛДГ в сыворотке крови – каждые 6–12 месяцев.

При метастатической форме меланомы желательна ежегодная МРТ головного мозга.

184.4. При локализованной форме меланомы толщиной не более 1,5 мм по Breslow наблюдение осуществляется не менее 5 лет после завершения лечения, в остальных случаях – 10 лет.

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

ГЛАВА 21

РАК КОЖИ (С44.0, С44.2–С44.9, С63.2)

В последние десять лет в Беларуси наблюдается постоянный выраженный рост числа ежегодно выявляемых случаев рака кожи. Если в 2001 г. наблюдалось 3994 случая рака этой этиологии, то в 2010 г. уже 7247, то есть количество заболевших увеличилось в 1,8 раза.

В 2010 г. среди заболевших было 2859 мужчин и 4388 женщин. У 6254 больных (86,3%) установлена I стадия заболевания, у 898 (12,4%) – II, у 41 (0,6%) – III, у 11 (0,2%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком кожи для всего населения республики составлял $75,0^{0}/_{0000}$ для мужчин – $63,4^{0}/_{0000}$ для женщин – $85,1^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $41,1^{0}/_{0000}$, $45,9^{0}/_{0000}$, $39,8^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 34 896 больных раком кожи (12 798 мужчин и 22 098 женщин). Болезненность в целом по республике – $361,1^{0}/_{0000}$ у мужчин – $283,9^{0}/_{0000}$ и у женщин – $428,5^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 69 больных раком кожи (35 мужчин и 34 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом для всего населения и женщин $0,7^{0}/_{0000}$, мужчин – $0,8^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $0,4^{0}/_{0000}$, $0,6^{0}/_{0000}$, $0,2^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность в целом и у женщин – 0,3%, у мужчин – 0,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком кожи для всех категорий населения – 0,01.

Данная нозологическая форма опухолей встречается главным образом у лиц 50–70 лет (чаще у мужчин). Наиболее распространенные формы – базально-клеточный и плоскоклеточный рак.

Плоскоклеточный рак кожи в значительном числе случаев развивается на фоне предраковых состояний кожи (актинический кератоз, рубцы, трофические язвы и др.). Опухоль может располагаться на любых участках тела, но обычно поражаются открытые части. Преимущественная локализация опухоли – кожа головы (70%), верхних и нижних конечностей (12%). Первично-множественные поражения наблюдаются в 10% случаев.

К ракам кожи, характеризующимся не только прогрессирующим местным злокачественным течением, но и склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию, относятся плоскоклеточный, метатипический, недифференцированный и рак из придатков кожи.

Пятилетняя выживаемость при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 75–80%. Больные с ранними стадиями (I–II) излечиваются в 80–100% случаев. Значительно хуже прогноз при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах и прорастании опухоли в подлежащие ткани. В таких случаях пятилетняя выживаемость составляет около 25%.

185. Гистологическая классификация

Наиболее часто встречающиеся гистологические типы, исключая меланому:

- плоскоклеточные опухоли;
- плоскоклеточная карцинома *in situ*;
- плоскоклеточная карцинома без дополнительных уточнений, БДУ;
- плоскоклеточная карцинома, ороговевающая, БДУ;
- плоскоклеточная карцинома, неороговевающая, БДУ;
- железисто-плоскоклеточная карцинома;
- плоскоклеточная карцинома, веретеночклеточная;
- базально-клеточные опухоли;
- базально-клеточная карцинома, БДУ;
- мультицентрическая базально-клеточная карцинома;
- базально-клеточная карцинома, склеродермоподобная;
- базально-клеточная карцинома, фиброэпителиальная;
- метатипическая карцинома;
- опухоли придатков кожи;
- карцинома придатков кожи;
- аденокарцинома потовых желез;
- аденокарцинома жировых желез;
- другие опухоли;
- недифференцированная карцинома, БДУ;
- болезнь Педжета, экстрамаммарная.

185.1. Анатомические области:

- губа (исключая красную кайму) (C44.0);
- глазное веко (C44.1);
- наружное ухо (C44.2);
- другие и неуточненные части лица (C44.3);
- волосистая часть головы и шея (C44.4);
- туловище, включая анальный край¹ и перианальную кожу (C44.5);
- верхняя конечность, включая область плечевого пояса (C44.6);
- нижняя конечность, включая тазобедренную область (C44.7);
- мошонка (C63.2).

Примечание:

¹ Кожа анального канала влажная и не имеет волос в отличие от кожи перианальной области.

186. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Применима только для рака кожи, исключая веко, вульву, половой член, а также злокачественную меланому.

186.1. 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;
- T2 – опухоль более 2 см в наибольшем измерении;
- T3 – опухоль с инвазией в глубокие экстрадермальные структуры (мышцы, кости, хрящи, челюсть и глазницу);

T4 - опухоль с непосредственным распространением или периневральной инвазией в основание черепа или осевой скелет¹.

Примечание:

¹ В случае синхронного развития множественных опухолей классификация производится по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках, например T2 (5).

186.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфоузлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

186.2.1. Односторонние опухоли:

голова, шея – преаурикулярные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфоузлы на стороне поражения;

грудная клетка – подмышечные лимфоузлы на стороне поражения;

верхняя конечность – лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные лимфоузлы на стороне поражения;

живот, поясница и ягодицы – паховые лимфоузлы на стороне поражения;

нижняя конечность – подколенные и паховые лимфоузлы на стороне поражения;

анальный край и перианальная кожа – паховые лимфоузлы на стороне поражения.

186.2.2. Опухоли пограничных зон.

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными. Пограничными зонами считаются следующие четырехсантиметровые полосы (табл. 63):

Таблица 63

Между	Вдоль
Правая / левая	Средняя линия
Голова и шея / грудь	Ключично-акромиальная – верхний край лопатки
Грудь / верхняя конечность	Плечо – подмышечная впадина – плечо
Грудь / брюшная стенка, поясница и ягодицы	Спереди – середина между пупком и реберной дугой, сзади – нижний край грудного отдела позвоночника
Брюшная стенка, поясница и ягодицы / нижняя конечность	Пахово-вертельно ягодичная складка

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным группам, обозначаются как M1:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастаз в одном лимфоузле не более 3 см в наибольшем измерении;

N2 – метастаз в одном лимфоузле более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, или множественные метастазы в лимфатических узлах, но не более 6 см в наибольшем измерении;

N3 – метастаз (-ы) в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

186.3. M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

186.4. pTNM – патогистологическая классификация.

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

Гистологическое исследование pN0 включает 6 и более регионарных лимфатических узлов.

186.5. G – гистопатологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированные опухоли.

186.6. Резюме (табл. 64):

Таблица 64

Рак кожи	
T1	≤ 2 см
T2	> 2 см
T3	Глубокие экстрадермальные структуры
T4	Основание черепа, осевой скелет
N1	Единичный метастаз ≤ 3 см
N2	Единичный метастаз > 3 см (до 6 см); множественные метастазы ≤ 6 см
N3	Метастаз > 6 см

186.7. Группировка по стадиям (табл. 65):

Таблица 65

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 IV	T1, T2, T3	N2-3	M0
	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

187. Диагностические мероприятия

187.1. Основные методы обследования:

осмотр кожных покровов и очага поражения, в том числе с методами оптического усиления (при необходимости);

пальпаторное исследование кожи в области локализации опухоли;

пальпация регионарных лимфатических узлов;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (при первично-распространенных опухолевых процессах и метастатических формах опухоли);

цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскобов из новообразования;

при отсутствии убедительных данных клинического и цитологического исследования производят инцизионную (на границе со здоровыми тканями) или эксцизионную (при небольших новообразованиях) биопсию опухоли;

при наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполняется тонкоигольная пункционная (аспирационная) биопсия.

187.2. При обширных раковых поражениях проводится дополнительное обследование:

рентгенография костей в проекции очага опухолевого поражения;
КТ пораженной анатомической области.

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор (при хирургическом лечении);

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

коагулограмма (по показаниям).

187.3. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки.

188. Общие принципы лечения

188.1. Лечение проводится с учетом стадии процесса, локализации опухоли, ее гистологического строения. Используются лучевые, хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или форме комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия и хирургическое лечение – альтернативные методы при раке кожи I стадии. При этом учитываются противопоказания к операции, высокая степень операционного риска и локализация опухоли в сложных топографо-анатомических областях (крыло носа, угол глаза, ушная раковина и др.).

188.2. Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения не рекомендуется при локализации опухоли на коже стопы, кисти, гениталий, а также веррукозном раке кожи. Противопоказаниями к лучевой терапии являются генетические состояния и некоторые заболевания соединительной ткани, предрасполагающие к развитию рака кожи (пигментная ксеродерма, базально-клеточный невус-синдром, склеродермия, красная волчанка).

188.3. Хирургический метод.

188.3.1. При хирургическом методе лечения плоскоклеточного рака кожи производится иссечение опухоли, отступив от клинически определяемого края опухоли не менее 1,5–2,0 см.

188.3.2. При иссечении узловых и поверхностных форм базалиомы, а также высокодифференцированного плоскоклеточного рака с хорошо отграниченными краями возможно уменьшение отступа от краев опухоли до 0,5 см в следующих случаях:

опухоль локализуется на коже туловища, конечностях и имеет размер < 2 см;

опухоль локализуется на коже щеки, лба, волосистой части головы и шеи и имеет размер < 1 см;

опухоль локализуется на коже века, носа, периорбитальной области, брови, коже верхней губы, подбородке, окологлазничной области, ушной раковине, преддушной и позадишной области, виске, гениталиях, кисти, стопе и имеет размер < 0,6 см.

188.3.3. В остальных случаях от края базалиомы отступают не менее 1 см.

188.3.4. В блок удаляемых тканей включают опухоль с окружающей ее кожей, подкожно-жировой клетчаткой, а также всю воспаленную или гиперемизированную кожу, окружающую опухоль.

188.3.5. При инфильтративных формах рака от клинически определяемого края опухоли отступают не менее 2,0 см. В случае вовлечения в опухолевый процесс подлежащих структур (фасция, мышцы, кости) последние резецируют. При сомнениях в радикальности выполненного оперативного вмешательства при местно-распространенных опухолях выполняют срочное гистологическое исследование тканей краев и дна раневого дефекта.

188.3.6. При образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется:

пластика свободным кожным лоскутом (при локализации опухоли на нижней конечности лоскут заготавливается на бедре противоположной конечности или в других донорских зонах);

пластика местными тканями;

комбинированная кожная пластика;

пластика перемещенными островковыми лоскутами на сосудистых ножках или свободными тканевыми лоскутами с использованием микрохирургической техники.

188.3.7. Лимфодиссекция выполняется исключительно при наличии метастазов в лимфатических узлах, при этом стандартные хирургические вмешательства – подключично-подмышечно-подлопаточная лимфодиссекция, подвздошно-пахово-бедренная лимфодиссекция.

188.3.8. При раке кожи головы и шеи с регионарными метастазами, выполняется классическая шейная лимфодиссекция (операция Крайла) или модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). При одиночном метастазе до 3 см в диаметре возможно выполнение селективной лимфодиссекции.

188.3.9. При метастазах в околоушной слюнной железе производится субтотальная паратидэктомия с последующим ее облучением (электронотерапия в дозе 50–60 Гр).

188.4. Лучевое лечение.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода наиболее показана для лечения больных с базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи 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 T1–T2 в виде короткофокусной рентгенотерапии (РОД 3,5–4 Гр, при базалиоме – изоквивалентная СОД 60–65 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр).

Альтернативный метод лучевой терапии рака кожи I стадии – контактная лучевая терапия в РОД 3–5 Гр (2 фракции в день), изоквивалентная СОД 60–70 Гр.

При Т3–Т4 используется электронотерапия, телегамматерапия, сочетанная лучевая терапия (с дополнительной контактной лучевой терапией). Преимущество имеет электронотерапия. Первые 4–7 фракций при РОД 4–5 Гр, затем по 2 Гр до СОД 70 Гр. Выбор энергии электронного пучка (5–15 МэВ) определяется толщиной опухоли.

При 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 месяца. При выявлении неполной резорбции опухоли выполняется ее хирургическое удаление, при наличии противопоказаний к операции проводится дополнительное облучение в дозе 20–30 Гр.

188.5. Особенности анестезиологического пособия:

биопсия и удаление небольших новообразований Т1 выполняется под местной инфильтрационной анестезией (если не планируется пластическая операция);

в остальных случаях оперативные вмешательства выполняются под наркозом.

188.6. Лечение по стадиям.

188.6.1. I и II стадии (Т1–2 N0 M0):

хирургическое удаление опухоли. При необходимости с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов кожной пластики (при выявлении опухоли в крае отсечения по данным окончательного гистологического исследования) выполняется реиссечение (при локализации опухоли на туловище или конечностях). При всех других локализациях, в случае ожидаемого плохого косметического исхода операции проводится послеоперационная лучевая терапия;

лучевая терапия по радикальной программе;

при поверхностно-распространяющихся формах базалиомы, в том числе синхронных поражениях, раке кожи *in situ*, с целью улучшения косметического исхода лечения допустимо использование фотодинамической терапии, электрохимиотерапии, криохирургического метода.

188.6.2. III стадия (Т1–3 N1 M0; Т3 N0 M0):

хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция (при наличии цитологического или морфологического подтверждения метастатического поражения регионарного лимфатического узла);

при выраженном периневральном распространении или вовлечении крупных нервов проводится послеоперационная лучевая телегамма- или электронотерапия в СОД 60–70 Гр на ложе удаленной опухоли;

при локализации местно-распространенной опухоли на конечности с целью создания оптимальных условий для выполнения органосохраняющей операции возможно применение регионарной внутриартериальной химиотерапии с цисплатином и флуороурацилом, в том числе в сочетании с электрохимиотерапией;

при локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении – ампутация конечности;

при отказе больного от операции возможно проведение лучевой терапии (электронотерапия, телегамматерапия) по радикальной программе.

188.6.3. IV стадия (T4 N0 M0):

комбинированное лечение: хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + лучевая терапия в СОД 60–70 Гр;

при нерезектабельной опухоли или отказе пациента от операции проводится телегамма- или электронотерапия 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.

188.6.4. IV стадия (T1–3 N2–3 M0, T4 N1–3 M0):

хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция. При локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении – ампутация конечности + регионарная лимфодиссекция;

при множественных регионарных метастазах или конгломерате метастатически пораженных лимфатических узлов проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора (РОД 2 Гр, СОД 50–60 Гр);

при регионарных шейных метастазах (N2–3) во всех случаях выполняется 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 химио- и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Через 2–3 недели после завершения лучевой терапии или одновременной лучевой и химиотерапии рассматривается вопрос о возможности хирургического удаления резидуальной опухоли.

188.6.5. IV стадия (любая T любая N M1):

лечение по индивидуальным программам (могут использоваться хирургические методы, лучевая терапия, системная химиотерапия).

При лечении метастатических форм рака кожи возможно проведение системной химиотерапии:

цисплатин 25 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

метотрексат 15 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

блеомицин 15 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й, 3-й, 5-й, 8-й, 10-й и 12-й дни.

Курс повторяется каждые 3–4 недели;

цисплатин 100–120 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флуороурацил 800–1000 мг/м² в сутки внутривенно или внутриаартериально (24-часовая инфузия в 1–4-й день).

2–4 курса с интервалом в 4 недели.

188.6.6. Лечение рецидивов рака кожи хирургическое и комбинированное.

189. Наблюдение, сроки и объем обследования

189.1. Режим наблюдения.

189.1.1. Диспансерное наблюдение за излеченными больными осуществляется в течение 5 лет:

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

с третьего года (после завершения лечения) – 1 раз каждые 6–12 месяцев;

в последующие годы – 1 раз в год.

189.1.2. При наличии регионарных метастазов:

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

во второй–четвертый год после завершения лечения – 1 раз каждые 4–6 месяцев;

с пятого года после завершения лечения – 1 раз каждые 6–12 месяцев.

189.2. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом посещении;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год (при плоскоклеточном раке кожи);

УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

Карцинома Меркеля (ICD–O С44.0-9, С63.2)

Карцинома Меркеля относится к редким нейроэндокринным агрессивным опухолям кожи, характеризующаяся высокой частотой рецидивирования (25–30%), метастазирования в регионарные лимфатические узлы (\approx 25%), легкие, печень и кости (\approx 30%). Опухоль чаще развивается у мужчин в возрасте старше 65 лет. Ведущим фактором риска является повышенная инсоляция. Наиболее часто карцинома Меркеля локализуется на конечностях, лице и шее. Пятилетняя выживаемость не превышает 50–60%.

190. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

190.1. 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;

T2 – опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль поражает глубокие экстрадермальные структуры, например хрящ, скелетную мускулатуру, фасции или кости.

190.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
 N1a – микроскопические метастазы (клинически не определяемые: cN0 + pN1);
 N1b – макроскопические метастазы (клинически определяемые: cN1 + pN1);
 N2 – транзиторные метастазы¹.

Примечание:

¹ Транзиторные метастазы – опухолевые узлы, расположенные вне первичной опухоли и локализуемые между первичным опухолевым очагом и дренирующими регионарными узлами или дистальнее по отношению к первичному опухолевому очагу.

190.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – кожа, подкожные ткани или неререгионарный лимфатический узел (-ы);

M1b – легкие;

M1c – другие области.

190.4. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N.

Гистологическое исследование pN0 включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, а их количество меньше 6, это классифицируется как pN0.

190.5. Гистопатологическая дифференцировка не применяется.

190.6. Резюме (табл. 66):

Таблица 66

Карцинома Меркеля	
T1	≤ 2 см
T2	> 2–5 см
T3	> 5 см
T4	Глубокие экстрадермальные структуры (хрящ, скелетная мускулатура, фасции, кости)
N1	Регионарные метастазы
N1a	Микроскопические
N1b	Макроскопические
N2	Транзиторные метастазы
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Кожа, подкожные ткани или неререгионарные лимфоузлы
M1b	Легкие
M1c	Другая область (-и)

190.7. Группировка по стадиям (табл. 67):

Таблица 67

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1	pN0	M0
Стадия IB	T1	cN0	M0

Продолжение таблицы на с. 220

Начало таблицы на с. 219

Стадия IIA	T2, T3	pN0	M0
Стадия IIB	T2, T3	cN0	M0
Стадия IIC	T4	N0	M0
Стадия IIIA	Любая T	N1a	M0
Стадия IIIB	Любая T	N1b, N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

191. Диагностические мероприятия (см. рак кожи)

191.1. Дополнительные методы исследования:

в сложных диагностических случаях для установления нозологической формы заболевания проводится иммуногистохимическое исследование;

при наличии регионарных метастазов выполняют КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

192. Общие принципы лечения

Иссечение опухоли с подкожной клетчаткой и фасцией с отступлением от клинически определяемых краев новообразования по 2 см + лучевая терапия на область послеоперационного рубца и окружающие ткани (3–5 см) и регионарный лимфатический коллектор в СОД 45–50 Гр (РОД 2 Гр);

при опухолях < 2 см послеоперационная лучевая терапия не проводится;

при наличии регионарных метастазов лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия на область группы крупных отводящих лимфатических сосудов и регионарного лимфатического коллектора в СОД 45–50 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии отдаленных метастазов лечение по индивидуальной программе (ХТ ± хирургическое вмешательство ± ЛТ);

при образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из вариантов пластики.

192.1. Химиотерапия:

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день;

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

Курс повторяется каждые 3–4 недели (до развития химиорезистентности).

193. Наблюдение, сроки и объем обследования

193.1. Режим наблюдения.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 3–6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год.

193.2. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом посещении;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;

УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также

обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

Дерматофибросаркома (Dermatofibrosarcoma Protuberans)

Дерматофибросаркома относится к редким низкоккачественным саркомам. Рост опухоли медленный. Среди больных преобладают лица среднего и пожилого возраста (к моменту постановки диагноза). Первые признаки заболевания появляются, как правило, в возрасте 25–35 лет.

Рецидивы после удаления опухоли возникают спустя 3–4 года и позже. Частота рецидивов варьирует от 0 до 60%. Опухоль крайне редко метастазирует (1–5%).

194. Общепринятая система стадирования

Общепринятой системы стадирования опухоли в настоящее время нет.

195. Диагностические мероприятия (см. рак кожи)

С целью уточнения морфологического диагноза рекомендуется иммуногистохимическое исследование (CD34, фактор XIIIa).

196. Общие принципы лечения

Иссечение опухоли с подкожной клетчаткой и фасцией с отступлением от клинически определяемых краев новообразования по 2–4 см (с обязательным морфологическим исследованием всех краев отсечения).

При местно-распространенных опухолях или в случае невозможности адекватного отступления от ее краев проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

При образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из вариантов пластики.

Химиотерапия может применяться при первично нерезектабельных и метастатических опухолях.

При рецидивах и метастазах дерматофибросаркомы лечение хирургическое и комбинированное (если ранее не применялась лучевая терапия). В случае невозможности хирургического лечения или ожидаемом крайне плохом функциональном или косметическом исходе операции наряду с лучевой терапией может назначаться иматиниб.

196.1. Лекарственная терапия:

иматиниб 800 мг/сут. внутрь (до развития химиорезистентности).

197. Наблюдение, сроки и объем обследования

197.1. Режим наблюдения.

Контрольные осмотры проводятся каждые 6–12 месяцев.

197.2. Объем обследования:

осмотр всех кожных покровов с акцентом на состояние кожи в области удаленной опухоли – при каждом посещении;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год.

Пациенты должны быть обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.

ГЛАВА 22

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза (зарегистрировано 2886 случаев в 2001 г., 3948 – в 2010 г.).

подавляющее большинство заболевших – женщины (3916). Лишь 32 случая выявлено у мужчин. У 1021 больного раком молочной железы (25,9%) установлена I стадия заболевания, у 2059 (52,2%) – II, у 609 (15,4%) – III, у 241 (6,1%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости населения республики раком этой этиологии для всего населения составил $40,8^{0}/_{0000}$, женщины – $75,9^{0}/_{0000}$, мужчин – $0,7^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $27,0^{0}/_{0000}$, $47,1^{0}/_{0000}$, $0,5^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 35 530 больных раком молочной железы (35 339 женщин и 191 мужчина). Заболеваемость в целом по республике – $367,6^{0}/_{0000}$, у женщин – $685,3^{0}/_{0000}$, у мужчин – $4,2^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. от рака молочной железы умерло 1225 женщин и 6 мужчин. Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $12,7^{0}/_{0000}$, у женщин – $23,8^{0}/_{0000}$, у мужчин – $0,1^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $7,9^{0}/_{0000}$, $13,5^{0}/_{0000}$, $0,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 5,8%, у женщин – 50,7%, у мужчин – 14,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком молочной железы выглядело следующим образом: 0,31 – среди всего населения и у женщин, 0,19 – у мужчин.

198. Гистологическая классификация

В настоящее время принято использовать гистологическую классификацию Международного противоракового союза (6-е изд., 2002).

198.1. Неинвазивный рак (in situ):

внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;

дольковый (лобулярный) рак in situ.

198.2. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

протоковый;

дольковый;

слизистый (муцинозный);

медуллярный (мозговидный);

тубулярный;

апокриновый;

другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенклеточный, псевдосаркоматозный и др.).

198.3. Особые (анатомо-клинические) формы:

рак Педжета;

воспалительный рак.

Чаще всего у больных встречается инвазивный протоковый (50–70%) и дольковый (20%) рак. Протоковый рак характеризуется более частым распространением по молочным ходам, а дольковый – первичной множественностью и двусторонностью.

При инвазивной карциноме (раке) в патоморфологическом заключении должны быть указаны:

диаметр опухоли;

тип опухоли (классификация ВОЗ);

степень дифференцировки опухоли (Elston–Ellis метод);

количество и тип компонентов рака in situ;

инвазия лимфатических и кровеносных сосудов;

состояние краев отсечения (расстояние от края отсечения до края инвазии опухоли);

эстрогенорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

прогестеронорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

HER2/neu статус;

Ki-67;

число лимфоузлов, присутствие / отсутствие метастазов, диаметр метастазов в миллиметрах – при биопсии сигнальных узлов;

число лимфоузлов с метастазами по уровням, общее число лимфоузлов по уровням, диаметр метастазов в миллиметрах – при подмышечной лимфаденэктомии (диссекции);

прорастание капсулы лимфоузла;

состояние наиболее удаленных лимфатических узлов.

199. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификацию применяют к карциномам, в том числе к женской и мужской молочной (грудной) железе. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Необходимо указать анатомическую локализацию опухоли, хотя это и не рассматривается в классификации.

В случаях множественных симультанных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации нужно использовать опухоль с наибольшей категорией T (табл. 67). Симультанный двусторонний рак молочной железы независимо от разделения необходимо классифицировать по гистологическому типу.

199.1. Анатомические отделы:

сосок (C50.0);

центральная зона (C50.1);

верхневнутренний квадрант (C50.2);

нижневнутренний квадрант (C50.3);

верхненааружный квадрант (C50.4);

нижненааружный квадрант (C50.5);

подмышечная область (C50.6).

199.2. Регионарные лимфатические узлы:

подмышечные (на стороне поражения): межгрудные лимфатические узлы (Роттера (Rotter)) и узлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

(i) – уровень I (нижнеподмышечный): лимфатические узлы снаружи латерального края малой грудной мышцы;

(ii) – уровень II (среднеподмышечный): лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы;

(iii) – уровень III (верхушечно-подмышечный): верхушечные лимфатические узлы и узлы, расположенные внутри от медиального края малой грудной мышцы, за исключением подключичных;

I – подключичные (на стороне поражения)¹;

II – внутренние маммарные (на стороне поражения): лимфатические узлы в межреберных промежутках вдоль края грудины во внутригрудной фасции;

III – надключичные (на стороне поражения)².

Примечания:

¹ Интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I.

² Метастазы в любые другие лимфатические узлы, включая шейные и внутренние маммарные с противоположной стороны, классифицируют как отдаленные метастазы (M1).

199.3. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ:

Tis (DCIS) – протоковая карцинома in situ;

Tis (LCIS) – дольковая карцинома in situ;

Tis (Paget) – болезнь Педжета соска, не связанная с инвазивной карциномой и/или карциномой in situ (DCIS и/или LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы. Карциному паренхимы молочной железы, сочетающейся с болезнью Педжета, классифицируют на основании размеров и характеристик опухоли паренхимы, при этом должно быть отмечено наличие болезни Педжета;

T1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении;

T1mi – микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении)³;

T1a – более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении;

T1b – более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении;

T1c – более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера с непосредственным распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или узелки на коже)⁴;

T4a – распространение на грудную стенку, за исключением инвазии в грудную мышцу;

T4b – изъязвление, сателлитные узелки на коже или отек кожи (включая вид «лимонной корочки») пораженной железы;

T4c – признаки T4a и T4b вместе;
T4d – воспалительная форма карциномы⁵.

Примечания:

³ Микроинвазия представляет собой распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в прилежащие ткани при отсутствии очагов более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных очагов микроинвазии для ее классификации используют размер наибольшего очага (то есть не сумму размеров всех очагов!). Наличие множественных очагов микроинвазии должно быть отмечено так же, как при множественных крупных инвазивных карциномах.

⁴ Инвазию в дерму не расценивают как T4. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудные мышцы.

⁵ Воспалительная форма карциномы молочной железы характеризуется диффузным уплотнением кожи с эризиолоидными краями, обычно без подлежащих масс. Если результат биопсии кожи отрицательный и нет локального, поддающегося измерению очага первичной карциномы, категорию T классифицируют как патологическую стадию pTх воспалительной формы карциномы (T4d). Формирование углублений на коже, втяжение соска или другие изменения кожи, кроме описанных в T4b и T4d, могут развиваться при T1, T2 или T3 без учета в классификации.

199.4. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, предварительно удалены);

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1 – метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле (-ах) I, II уровня на стороне поражения;

N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня на стороне поражения, спаянные между собой; клинически определяемый⁶ внутренний маммарный лимфатический узел (-ы) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N2a – фиксированные друг с другом или с другими структурами метастазы в подмышечных лимфатических узлах;

N2b – метастазы в клинически определяемых⁶ внутренних маммарных лимфатических узлах (-е) при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых⁶ внутренних маммарных лимфатических узлах (-е) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных узлах, или метастазы в подключичных лимфатических узлах (-е) с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлах;

N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах (-е);

N3b – метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах;

N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах (-е).

Примечания:

⁶ Клинически определяемый, выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии, имеющий признаки злокачественности или предполагающий макromетастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием аспирационного биоптата без инцизионной биопсии, обозначают символом (f), например cN3a(f). Инцизионную биопсию лимфатического узла или биопсию «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии указания pT классифицируют как клиническую N, например cN1. Патологоанатомическую классификацию pN используют для оценки данных инцизионной биопсии или биопсии «сторожевого» лимфатического узла только в сочетании с патологоанатомическим указанием категории T.

199.5. M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

199.6. Патогистологическая классификация pTNM.

199.6.1. pT – первичная опухоль.

Патологоанатомическая классификация оценивает первичную карциному при отсутствии макроскопических признаков в краях резекции. Наблюдение может быть классифицировано как pT, если имеются только микроскопические признаки опухоли в крае. Категория pT соответствует категории T.

При классификации pT, кроме опухоли, измеряют и инвазивный компонент. Если имеется широкий компонент in situ (например, 4 см) и небольшой инвазивный компонент (например, 0,5 см), то опухоль классифицируют как pT1a.

199.6.2. Для патологоанатомической классификации необходимо удаление и исследование как минимум нижних подмышечных лимфатических узлов (I уровень). При этом должно быть удалено не менее 6 лимфатических узлов.

pN – регионарные лимфатические узлы:

pNX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах^{1,2} (если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то их классифицируют как pN0);

pN1 – микрометастазы, или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, и/или в клинически неопределяемых^{1,2} внутренних маммарных узлах при наличии метастаза, выявленного во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN1mi – микрометастазы (более 0,2 мм, но не более 2 мм и/или более 200 клеток);

pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении;

pN1b – клинически неопределяемые^{1,2} внутренние маммарные лимфатические узлы с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и в клинически неопределяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или метастаз в клинически определяемом^{1,2} внутреннем маммарном лимфатическом узле (-ax) на стороне поражения при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из метастазов более 2 мм;

pN2b – метастазы в клинически определяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах (-e) при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле;

pN3a – метастазы в 10 или более подмышечных лимфатических узлах (один из которых более 2 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах;

pN3b – метастазы в клинически определяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах (-e) при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах (-e), или метастазы более чем в 3 клинически неопределяемых^{1,2} подмышечных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопи-

ческими метастазами, выявленными при биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN3c метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

Примечания:

¹ Изолированные клетки опухоли (ИКО). Скопление (кластер) ИКО представляет собой наличие единичных опухолевых клеток или их мелких скоплений размером не более 0,2 мм в наибольшем измерении, которое определяется при рутинном исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, или при иммуногистохимическом исследовании. Дополнительным критерием для отнесения к скоплению ИКО является выявление менее 200 клеток в одном гистологическом срезе. Узлы, содержащие только ИКО, исключают из общего числа позитивных узлов при классификации категории N, но они должны быть включены в общее количество исследованных узлов.

урN после лечения (y – классификация после первичного комплексного лечения, sn – сторожевой лимфатический узел).

урN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N). Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагается, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции.

Рубрикацию X (урNX) нужно использовать, если не была выполнена оценка урN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов.

Категории N аналогичны тем, которые используют для pN.

² Клинически определяемый (выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии, имеющий признаки злокачественности или предполагающий патологический макрочелюсть на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием). Клинически неопределяемый – не выявляемый при клиническом обследовании или с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии.

199.7. G – гистопатологическая классификация:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцируемая опухоль.

199.8. Группировка по стадиям (табл. 68):

Таблица 68

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1 ³	N0	M0
Стадия IB	T0, T1 ³	N1mi	M0
Стадия IIA	T0, T1 ³	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0, T1 ³ , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Примечание:

³ T1 включает T1mi.

200. Диагностические мероприятия

200.1. Клиническая диагностика включает:

анамнез. Учитывая возможность наследственного РМЖ, обязательным является выяснение случаев заболевания у ближайших родственников;

осмотр молочных желез. При осмотре определяют симметричность расположения и форму молочных желез; уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону); состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.); патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность); наличие отека руки на стороне поражения;

пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях; пальпацию подмышечных и шейно-надключичных лимфатических узлов, как правило, производят в вертикальном положении.

200.2. Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологическая диагностика – один из ведущих методов выявления РМЖ, особенно если опухоль небольших размеров и не пальпируется.

Всем больным старше 40 лет с установленным диагнозом «рак молочной железы» либо с подозрением на РМЖ обязательно проводить двустороннюю маммографию, а больным моложе 40 лет – УЗИ молочных желез, регионарных зон.

200.3. Методы обследования до начала лечения:

физикальное обследование;
пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием;
трепанобиопсия опухоли с морфологическим исследованием;
УЗИ органов брюшной полости;
рентгенологическое исследование легких;
остеосцинтиграфия (в учреждениях, оснащенных радиоизотопной лабораторией);
УЗИ молочных желез, регионарных лимфатических узлов;
УЗИ органов таза;
ЭКГ.

Маммография и УЗИ дополняют друг друга, так как при маммографии могут быть видны опухоли, которые не определяются при УЗИ, и наоборот. При непальпируемых опухолях выполняется тонкоигольная биопсия или трепанобиопсия под контролем УЗИ либо маммографа.

При непальпируемой опухоли в молочной железе, отсутствии ультразвуковых и маммографических данных в пользу опухоли и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах для уточняющей диагностики выполняется МРТ молочных желез.

Пациенткам с IIIA, B, C (любая T N1–3 M0) стадиями рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию, КТ, или УЗИ, или МРТ органов брюшной полости и таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Всем женщинам в возрасте 50 лет и старше, впервые обратившимся в любое медицинское учреждение, рекомендовано проводить двустороннюю маммографию.

200.4. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
серореакция на сифилис (по показаниям);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (мочевина, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки (по показаниям).

200.5. Морфологическая диагностика:

цитологическая (пункционная) биопсия (тонкоигольная биопсия);

трепанобиопсия или секторальная резекция молочной железы с гистологическим исследованием – при необходимости;

определение рецепторов эстрогена (RE), прогестерона (RP), эпидермального фактора роста HER2/neu, Ki-67 – после операции.

При уровне экспрессии протеина HER2/neu + 2 необходимым является FISH-или CISH-исследование.

Сведения о распространенности опухолевого процесса и его микроскопических признаках способствуют определению стадии заболевания, помогают оценить риск возможного рецидива опухоли и дают информацию, которая позволяет прогнозировать лечебный эффект. Для получения точного патогистологического заключения нужен контакт между клиницистом и патоморфологом, то есть необходимы:

сведения о ранее выполняемых биопсиях молочной железы, ранее проводимом облучении грудной клетки;

сведения о наличии либо отсутствии беременности;

характеристика пораженной области, подвергшейся биопсии (например, опухоль определяется пальпаторно, выявлена при маммографии, имеются микрокальцинаты);

сведения о клиническом состоянии лимфатических узлов;

сведения о наличии воспалительных изменений или других патологических состояний кожи;

сведения о том, проводилось ли ранее какое-либо лечение (например, химиотерапия).

201. Общие принципы лечения

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание с различными вариантами клинического течения опухолевого процесса. В связи с этим возникает необходимость выбора тактики лечения с учетом не только стадии заболевания, но и основных прогностических факторов.

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии.

Важная составляющая комплексного лечения – операция.

Выбор того или иного вида радикальной операции определяется не только степенью распространения опухолевого процесса, но и клинической формой, локализацией опухоли, возрастом больных и некоторыми другими факторами, характеризующими их общее состояние.

В последнее время все большее значение придается вопросам улучшения качества жизни, которое достигается выполнением органосохраняющих операций на молочной железе, а также реконструктивно-восстановительных операций с использованием местных тканей, имплантов.

Техника радикальной резекции заключается в удалении сектора ткани молочной железы с опухолью вместе с подлежащим участком фасции большой грудной мышцы единым блоком с клетчаткой и лимфатическими узлами

подключичной, подмышечной и подлопаточной областей. При локализации опухоли в латеральных квадрантах молочной железы рассекают кожу двумя полуовальными разрезами, окаймляющими подлежащий удалению сектор железы с опухолью. Обязательным является удаление подареолярной клетчатки при близком расположении опухоли к сосково-ареолярному комплексу. Граница разреза медиально сходится выше ареолы, а латерально – у наружного края широчайшей мышцы спины. При медиальной локализации опухоли возможно ее удаление вместе с окружающими тканями и лимфаденэктомия из отдельных разрезов. Выполнение органосохраняющей операции предполагает рассечение ткани железы на всю глубину до фасции большой грудной мышцы, отступив от краев опухоли не менее 2–10 мм.

При выполнении органосохраняющих операций обязательно гистологическое исследование края резекции. Все случаи с позитивными краями отсечения должны сопровождаться повторными операциями, включая реиссечение до негативных краев или выполнение мастэктомии.

В случае если позитивными оказались несколько краев отсечения, мастэктомия – оптимальный метод лечения.

При наличии рака молочной железы или рака яичников у ближайших родственников по материнской линии (наследственный рак?) выполнение органосохраняющей операции не рекомендуется.

Органосохраняющие операции при РМЖ обеспечивают, наряду с высокими показателями выживаемости, хорошие косметические и функциональные результаты. Социально-трудовая реабилитация больных после радикальной резекции молочной железы происходит быстрее, чем после мастэктомии.

При выполнении органосохраняющей операции обязательно интраоперационная маркировка ложа опухоли танталовыми скрепками для последующего планирования и проведения послеоперационной лучевой терапии.

201.1. Показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе:

- желание больной сохранить молочную железу;
- наличие узловой формы рака размером до 3,0–4,0 см;
- отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ либо клинически);

медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 месяца (по данным анамнеза);

отсутствие отдаленных метастазов;

допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;

благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения удовлетворительного косметического результата операции.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях РМЖ по желанию пациентки при любой локализации опухоли.

Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств, а также со всем комплексом планируемых лечебных мероприятий.

201.2. Реконструкция молочной железы. Восстанавливать молочную железу можно как одномоментно, так и отсрочено (после завершения комплексного лечения). Для восстановления молочной железы можно использовать импланты, кожно-мышечные лоскуты либо сочетание имплантов и собственных тканей пациентки.

Предполагаемая частота локального рецидива при подкожной (кожесохраняющей) мастэктомии такая же, как и при обычной мастэктомии.

Кожеосохраняющая мастэктомия выполняется бригадой опытных, специально обученных хирургов, которые на дооперационном этапе должны работать в тесном контакте с мультидисциплинарной бригадой специалистов для определения оптимальной схемы последующей адъювантной терапии и достижения максимального радикализма в лечении.

Режимы и показания к проведению послеоперационной лучевой терапии после кожеосохраняющей мастэктомии такие же, как и после обычной.

Сосково-ареолярный комплекс при выполнении кожеосохраняющей мастэктомии рекомендуется удалять при любой локализации опухоли. В тех случаях, когда планируется реконструкция молочной железы собственными тканями пациентки и предполагается проведение послеоперационного облучения, то предпочтительна отсроченная реконструкция, так как в ином случае ухудшается косметический результат.

При использовании имплантов предпочтительна одномоментная реконструкция во избежание в последующем растяжения кожных лоскутов.

Операция по замене тканевых экспандеров на постоянные импланты может быть выполнена как перед проведением лучевой терапии, так и после нее.

После проведенной лучевой терапии использование экспандер-протезов, имплантов является относительным противопоказанием.

Выбор метода реконструкции молочной железы основывается на совокупности ряда факторов: оценке комплексного противоопухолевого лечения, конституциональных особенностей, истории курения, сопутствующих заболеваний, пожеланий пациентки. Курение – относительное противопоказание для выполнения реконструктивных операций на молочной железе. Пациентки должны быть информированы об увеличении риска послеоперационных осложнений, частичных и полных некрозов лоскутов у курильщиц.

201.3. Вид адъювантной системной терапии определяется в соответствии с категориями риска. Для определения категорий риска необходимо использовать рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного РМЖ (St Gallen, 2009) (табл. 69–71).

Таблица 69

Определение категорий риска для пациенток с операбельным РМЖ	
Низкий риск	Непораженные лимфоузлы и наличие всех из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 35 лет; $pT \leq 2$ см, Grade 1; отсутствие перитуморальной инвазии сосудов; нет гиперэкспрессии / амплификации HER2/neu
Промежуточный риск	Непораженные лимфоузлы и по крайней мере один из следующих признаков: возраст < 35 лет; $pT > 2$ см; Grade 2–3; наличие перитуморальной инвазии сосудов; имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu; пораженные лимфоузлы (1–3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu
Высокий риск	Пораженные лимфоузлы (1–3) и имеется гиперэкспрессия / амплификация HER2/neu, нет экспрессии ER и PR; пораженные лимфоузлы (4 и более)

Таблица 70

Общие критерии для выбора адъювантной терапии			
	Гормоночувствительные опухоли (≥ 10% эстроген и/или прогестерон-положительных клеток)	Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость: 1–10% эстроген и/или прогестерон-положительных клеток)	Гормоночувствительные опухоли
Низкий риск	Гормонотерапия (далее – ГТ) или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	ГТ или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	Гормонотерапия и химиотерапия не показаны
Промежуточный риск	ГТ или химиотерапия (далее – ХТ) → ГТ	ХТ → ГТ	ХТ
Высокий риск	ХТ → ГТ	ХТ → ГТ	ХТ

Таблица 71

Адъювантная системная терапия для больных операбельным РМЖ						
Группы риска	Лечение в соответствии с гормональной чувствительностью опухоли					
	Гормоночувствительные опухоли		Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость)		Гормоночувствительные опухоли	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Низкий	Тамоксифен, или выключение функции яичников, или наблюдение	Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы ¹ , или наблюдение	Тамоксифен, или выключение функции яичников, или наблюдение	Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы, или наблюдение	Наблюдение	
Промежуточный	Выключение функции яичников → тамоксифен, или ХТ → тамоксифен (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле)	Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы, или ХТ → тамоксифен, или ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ → тамоксифен ± выключение функции яичников, или ХТ → ингибиторы ароматазы ± выключение функции яичников	ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ	
Высокий	ХТ → тамоксифен (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле) или ХТ → ингибиторы ароматазы (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле)	ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ → тамоксифен + выключение функции яичников или ХТ → ингибиторы ароматазы + выключение функции яичников	ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ	

Примечание:

¹ Ингибиторы ароматазы (согласно табл. 69) назначаются при противопоказаниях к применению тамоксифена.

201.4. Адъювантная гормонотерапия.

Показания к проведению гормонотерапии определяются в зависимости от гормонорецепторного статуса опухоли (табл. 68–70). Адъювантная гормонотерапия большим раком молочной железы в менопаузе проводится в течение 5 лет: 2–3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно), последующие 2–3 года ингибиторами или инактиваторами ароматазы (по 1 таблетке внутрь ежедневно). Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адъювантная гормонотерапия проводится ингибиторами ароматазы.

Адъювантная гормонотерапия проводится после окончания адъювантной химиолучевой терапии. Если адъювантная химиолучевая терапия не показана, то адъювантная гормонотерапия проводится после хирургического лечения.

Большим раком молочной железы в пременопаузе выключение функции яичников может осуществляться хирургическим или медикаментозным методом (введением аналогов гонадотропных рилизинг-гормонов). После выключения функции яичников адъювантная гормонотерапия проводится в течение 5 лет:

2–3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно), последующие 2–3 года ингибиторами или инактиваторами ароматазы (по 1 таблетке внутрь ежедневно).

Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адъювантная гормонотерапия проводится ингибиторами ароматазы.

Большим раком молочной железы с гормононечувствительными опухолями адъювантная гормонотерапия не проводится.

201.5. Лечение и наблюдение за больными, получающими ингибиторы ароматазы.

Всем больным, начинающим получать терапию ингибиторами ароматазы, следует рекомендовать ограничение физических нагрузок, поднятие грузов. Рекомендуются прием препаратов кальция и витамина Д. Международная организация по борьбе с остеопорозом советует постменопаузальным женщинам, получающим терапию ингибиторами ароматазы, принимать как минимум 800, а максимум 2000 МЕ витамина Д в день, 1300 мг кальция.

Если у больных происходит годовое снижение минеральной плотности костной ткани на $\geq 10\%$ или $\geq 4\text{--}5\%$ у женщин с нарушением остеогенеза в исходном состоянии (при использовании одного и того же двухэнергетического рентгеновского аппарата для абсорбциометрии), то должны быть исследованы вторичные причины остеопороза, например дефицит витамина Д, и назначено лечение разрежения костной ткани.

У больных, начавших терапию ингибиторами ароматазы, с индексом $T \geq 2,0$ по T-балльной шкале (показатель остеоденситометрии) и при отсутствии других факторов риска перелома, минеральная плотность костей и статус риска должны быть заново определены через 1–2 года. Годовое снижение минеральной плотности костной ткани на $\geq 10\%$ (или годовое снижение на 4–5% у больных с нарушением остеогенеза в исходном состоянии) является основанием для исследований вторичных причин остеопороза, например дефицит витамина Д, и назначения лечения разрежения костной ткани. Любая больная, которая начинает или уже получает терапию антиароматазными ингибиторами, имеющая два фактора риска – число баллов по T-балльной шкале $< 1,5$, возраст > 65 лет, низкий индекс минеральной плотности ($< 20 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез переломов бедра, личный анамнез ломкости костей после 50 лет, пероральный прием кортикостероидов > 6 месяцев, курение в настоящее время или в прошлом, – должна получать терапию против разрежения костной ткани. Любой больной, начинающей или уже получающей терапию ингибиторами

ароматазы, у которой число Т-баллов < 2,0, необходимо проводить лечение разрежения костной ткани. Поэтому, когда назначается антирезорбтивная терапия для предотвращения дополнительного разрежения костной ткани, установленный остеопороз не является противопоказанием к терапии ингибиторами ароматазы у постменопаузальных больных. По данным, имеющимся на сегодняшний день, золедроновая кислота (4 мг 1 раз в 6 месяцев) – предпочитаемый препарат для профилактики и лечения разрежения костной ткани.

У всех больных, получающих пероральную терапию бисфосфонатами, должны проводиться мониторинг минеральной плотности костей и оценка эффективности лечения каждые 1–2 года. Периодическое определение уровней маркера разрежения костной ткани дает удобный, неинвазивный, но объективный показатель ответа на лечение. В случае недостаточной эффективности лечения или слабого увеличения минеральной плотности костной ткани после 1–2 лет рекомендуется перейти на внутривенное применение бисфосфонатов. У больных, которым бисфосфонаты или другие препараты вводятся внутривенно, мониторинг минеральной плотности костей во время лечения должен проводиться на индивидуальной основе.

Больные, получающие ароматазные ингибиторы, подвержены повышенному риску переломов по крайней мере в течение времени лечения. По этой причине рекомендуется продолжать антирезорбтивную терапию в течение всего срока получения больной ингибиторов ароматазы (до 5 лет).

201.6. Лечение по стадиям.

201.6.1. I стадия (Tis N0 M0).

201.6.1.1. Внутрипротоковая карцинома *in situ*.

Возможны следующие варианты хирургического лечения:

резекция молочной железы;

мастэктомия.

После выполнения радикальной резекции обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр.

При расстоянии от края опухоли до края кожи менее 2 мм обязательным является дополнительная локальная лучевая терапия на ложе опухоли в РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр.

У пожилых пациенток с ранним раком молочной железы после органосохранных операций может быть использован режим лучевой терапии в РОД 2,66 Гр (16 фракций), СОД 42,5 Гр на всю молочную железу.

После выполнения мастэктомии с лимфодиссекцией послеоперационная лучевая терапия не проводится.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли больным в менопаузе назначается тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

201.6.1.2. Дольковая карцинома *in situ*.

Варианты хирургического лечения аналогичны таковым при внутрипротоковой карциноме *in situ*.

Послеоперационная лучевая терапия не проводится, за исключением плеоморфного варианта, лечение которого такое же, как и при внутрипротоковой карциноме *in situ*.

Всем больным при отсутствии противопоказаний назначается тамоксифен в течение минимум 5 лет.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли больным в менопаузе назначается тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

201.6.2. IA (T1 N0 M0) и IB (T0 1N 1m1 M0) стадии.

Возможна органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней либо мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция. Хирургическое лечение предпочтительно осуществлять с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур подмышечно-подлопаточной области.

После органосохраняющей операции проводится послеоперационное облучение всей молочной железы в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок). Облучение бустами показано и пожилым больным, но может не проводиться при сочетании факторов низкого риска развития местного рецидива (широкие края резекции, N0, отсутствие опухолевой инвазии). У больных старше 70 лет с гормонозависимыми опухолями и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости.

У пожилых пациенток в постменопаузе с ранним раком молочной железы без метастазов в лимфатических узлах после органосохраняющих операций может быть использован режим лучевой терапии в РОД 2,66 Гр (16 фракций), СОД 42,5 Гр на молочную железу.

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Адьювантная системная терапия осуществляется в соответствии с табл. 69–71, 75.

201.6.3. IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0) или IIIA стадия (T3 N1 M0).

Возможна органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней либо мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней. Удаление лимфатических узлов 3 уровня при лимфодиссекции производится при признаках распространности опухолевого процесса по данным, полученным при удалении лимфатических узлов I–II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция. Хирургическое лечение предпочтительно выполнять с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур подмышечно-подлопаточной области.

После органосохраняющей операции при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах проводится послеоперационное облучение всей молочной железы в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия либо электронный пучок).

При поражении регионарных лимфатических узлов обязательно проводится послеоперационная лучевая терапия на над- и подключичную области на стороне поражения в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр. Лучевая терапия на парастермальную область выполняется при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов.

После любого вида хирургического лечения проводятся все курсы адьювантной полихимиотерапии, затем – лучевая терапия, гормонотерапия. Если адьювантная химиотерапия не показана, то после операции проводится лучевая терапия, а затем гормонотерапия. Адьювантную химио- или лучевую терапию (если химиотерапия не показана) рекомендуется начинать не позднее чем через 30 дней после хирургического лечения. Адьювантную таргетную терапию трастузумабом можно проводить одновременно с адьювантной химиотерапией, не приводящей к развитию кардиотоксических побочных эффектов.

Возможно проведение неоадьювантной полихимиотерапии по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. перед выполнением органосохраняющей операции с целью уменьшения размеров опухоли. Проведение неоадьювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного и Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта неоадьювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2 курсов. При отсутствии эффекта дальнейшее проведение ПХТ нецелесообразно. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3–4 курса предоперационной полихимиотерапии, в послеоперационном периоде – лучевая терапия по вышеуказанным схемам. Показания к проведению послеоперационной лучевой терапии больным после неоадьювантной полихимиотерапии, а также формированию полей облучения должны основываться на тех характеристиках опухоли, которые были до начала проведения полихимиотерапии. Указанное выше лечение дополняется адьювантной системной терапией в соответствии с табл. 68–70, 74–75. Если проводилось 3–4 курса неоадьювантной полихимиотерапии, то проводится 3–4 курса адьювантной полихимиотерапии.

При мультицентрическом, мультифокальном росте опухоли после выполнения мастэктомии обязательным является гистологическое исследование краев резекции.

После радикальной мастэктомии:

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли < 5 см и при негативном крае резекции лучевая терапия не проводится;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли < 5 см и при позитивном крае резекции проводится облучение грудной стенки;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли > 5 см, либо при T4, либо при положительном крае резекции проводится облучение грудной стенки и над-подключичной области на стороне поражения.

При пораженных подмышечных лимфатических узлах независимо от размера первичной опухоли обязательно проводится облучение грудной стенки и над-подключичной области (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр). Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

201.6.4. IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0), IIIC стадия (любая T N3 M0).

201.6.4.1. Традиционно операцией выбора у больных местно-распространенным РМЖ является мастэктомия.

После радикальной мастэктомии проводится адьювантная ПХТ (табл. 68–70, 74–75), затем – облучение грудной стенки, над-подключичной области, подмышечной (в случае подозрения на наличие резидуальной опухоли) в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Лучевая терапия парастермальной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

201.6.4.2. В случаях, когда ввиду местного распространения опухолевого процесса радикальная мастэктомия либо органосохраняющая операция невозможна, выполняется неоадьювантная полихимиотерапия по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. Проведение неоадьювантной полихимиотерапии начи-

нается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта от неоадьювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения двух курсов. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3–4 курса предоперационной полихимиотерапии.

201.6.4.3. В случае регрессии опухоли после проведения неоадьювантной полихимиотерапии возможны следующие варианты лечения:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией и последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон; впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адьювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, над-подключичной, парастеральной (при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов) зон в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адьювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

В случае невозможности выполнения радикальной операции проводится лучевая терапия, полихимиотерапия, гормонотерапия в соответствии с табл. 69–71, 75–76.

201.6.4.4. Если нет ответа на проведение 1-й линии НПХТ, то возможно проведение 2-й линии и (или) предоперационной лучевой терапии.

201.6.5. Возможные варианты предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы (после проведения неоадьювантной ПХТ):

схема 1: предоперационное облучение молочной железы и зоны регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) в РОД 4 Гр, СОД 20 Гр, что изозквивалентно дозе 30 Гр классического режима фракционирования. Одновременно на зоны клинически определяемого поражения (локально на первичный очаг и манифестирующий подмышечный лимфоузел) дополнительно ежедневно подводится доза 2 Гр, СОД 10 Гр. Таким образом, СОД за весь курс на опухоль молочной железы и пораженные лимфатические узлы изозквивалентна дозе 54 Гр, а на зоны субклинического распространения – 30 Гр в режиме классического фракционирования. Лучевая терапия на парастеральную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов. Хирургическое лечение осуществляется не позднее 3 дней после завершения предоперационной лучевой терапии (ЛТ). Послеоперационная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр на над-подключичную зону, грудную стенку;

схема 2: предоперационное облучение молочной железы и зон регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Хирургическое лечение – через 2–3 недели после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ не проводится.

Лучевая терапия при раке молочной железы проводится с использованием конформного 3D планирования.

В зависимости от ответа на лечение возможны следующие варианты дальнейшей терапии:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией и последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон (с учетом доз предоперационной лучевой терапии); впоследствии возможно выполнение

реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия – в соответствии с табл. 68–70, 74–75.

201.7. Неоадъювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (IIA–IIIC (T2–4 N0–2 M0)). Данный вид лечения проводится у женщин постменопаузального возраста с гормонозависимым раком молочной железы (ER+), поскольку позволяет получить ту же самую частоту частичной или полной регрессии опухоли и возможность выполнения органосохраняющих операций, что и химиотерапия. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы представляется разумной альтернативой химиотерапии у данной категории пациенток, особенно в клинических случаях, когда низкая токсичность лечения считается основным условием, например у женщин старше 70 лет. Неоадъювантная эндокринотерапия должна продолжаться до максимального ответа или как минимум в течение 4–8 месяцев.

201.8. Инфламаторная форма рака молочной железы – IIIБ стадия (T4d N0–3 M0). Инфламаторный рак молочной железы – агрессивная форма, характеризующаяся отеком и гиперемией кожи молочной железы, опухолевой инфильтрацией ткани молочной железы. Опухоль в молочной железе, как правило, не определяется. Клиническая картина обусловлена блоком лимфатических сосудов кожи опухолевыми эмболами.

Обследование: двусторонняя маммография, оптимальная опция – МРТ молочных желез, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза, остеосцинтиграфия. Рекомендуются выполнение биопсии кожи молочной железы. До начала лечения необходимо определить уровни экспрессии ER, PR, Her 2 neu, Ki-67.

Неоадъювантное лечение предпочтительно: полихимиотерапия с включением антрациклинов, таксанов. При положительном ответе проводят курсы полихимиотерапии длительно, затем выполняют мастэктомию с лимфодиссекцией. После хирургического лечения проводится послеоперационное облучение грудной стенки, над-подключичной области, при подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов данная область входит в объем облучения. Возможна реконструкция молочной железы. В последующем – курсы адъювантной полихимиотерапии, если их проведено недостаточно в неоадъювантном режиме. При положительном гормонорецепторном статусе опухоли проводится адъювантная гормонотерапия. По показаниям в адъювантном режиме выполняется таргетная терапия трастузумабом (см. п. 201.10.2).

Если после проведенных двух курсов неоадъювантной полихимиотерапии положительного лечебного эффекта не зарегистрировано, то проводится 2-я линия полихимиотерапии или предоперационная лучевая терапия. Лучевая терапия на парастеральную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов. При положительном ответе – хирургическое лечение и последующая такая же схема терапии, как и при положительном ответе на 1-ю линию неоадъювантного лечения. Если нет эффекта от 2-й линии лечения, то проводится терапия в индивидуальном режиме.

201.9. Техника проведения лучевой терапии при раке молочной железы.

Предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательное условие использования которых – иммобилизация пациентки. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 2–3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях либо на современных гамма-терапевтических установках.

Лучевая терапия молочной железы и зон регионарного метастазирования выполняется тормозным излучением ускорителя или на гамма-терапевтических аппаратах, а парастернальной зоны – путем чередования фотонного и электронного пучков или только электронным излучением в зависимости от глубины залегания цепочки парастернальных лимфатических узлов. Облучение парастернальной зоны с помощью ^{60}Co или только фотонным пучком приводит к развитию постлучевого пульмонита, медиастинита, перикардита. При облучении молочной железы в предоперационном периоде зона опухолевого роста дополнительно облучается электронным пучком. Облучение больной проводится в положении на спине, рука (на стороне поражения) отводится в сторону под углом 90° с использованием фиксирующего устройства. Для устранения влияния кривизны грудной клетки на дозное распределение выбирается положение больной под углом над горизонтальной плоскостью. В случаях, когда молочная железа не сохраняет свою форму в положении лечения, используются фиксирующие устройства.

201.9.1. Над-подключичное поле:

облучение надключичных лимфатических узлов проводится с переднего поля наклоном пучка на $10\text{--}15^\circ$ латерально, чтобы избежать переоблучения спинного мозга, пищевода и трахеи;

верхний край поля – на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления;

медиальная граница – на 1 см от середины грудины в противоположном направлении от стороны поражения;

свинцовым блоком защищаются гортань, пищевод, трахея;

латеральная граница – медиальный край головки плеча;

нижняя граница – на уровне грудино-ключичного сочленения, соприкасается с верхней границей тангенциального поля;

точка расчета лежит на глубине 3 см.

201.9.2. Парастернальное поле:

медиальный край – средняя линия грудины;

латеральный край – на 4–5 см латеральнее средней линии;

верхний край – нижний край надключичного поля;

нижний край – нижний край 5 ребра в месте прикрепления его к груди;

глубина расположения точки расчета определяется по компьютерно-томографическому скану в центре поля.

201.9.3. Тангенциальные поля:

верхняя граница – уровень грудино-ключичного сочленения;

медиальная граница – латеральная граница парастернального поля;

нижняя граница – на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки;

латеральная граница – на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы или вдоль среднеподмышечной линии.

В послеоперационном периоде после мастэктомии границы тангенциальных полей следующие:

- верхняя – уровень грудино-ключичного сочленения;
- медиальная – латеральная граница парастернального поля;
- нижняя – на уровне субмаммарной складки противоположной железы;
- латеральная – средняя подмышечная линия.

При облучении молочной железы и грудной стенки тангенциальными полями в зону облучения попадают подмышечные лимфоузлы.

Облучение передней грудной стенки после мастэктомии или облучение оставшейся молочной железы после радикальной резекции осуществляется фотонным пучком с тангенциальных полей, направленных таким образом, чтобы в зону 100% изодозы попадало не более 2 см легочной ткани.

При нетипичной локализации послеоперационного рубца и расположении части его за пределами обозначенных границ полей облучения рекомендуется дополнительное облучение этой части рубца с захватом тканей не менее чем на 2 см за его пределами. Такое облучение должно осуществляться электронным пучком или с помощью контактной лучевой терапии.

201.9.4. Лопаточно-подмышечное поле.

В случае необходимости дополнительного облучения зоны расположения подмышечных лимфоузлов используется лопаточно-подмышечное поле, границы которого расположены:

- медиальная – на 1 см кнутри от края грудной клетки;
- верхняя – верхний край ключицы;
- боковая – латеральный край головки плеча;
- нижняя – тот же уровень, что и нижний край над-подключичного поля.

При облучении нескольких смежных полей расстояние между границами этих полей следует определять в зависимости от выбранного вида энергии излучения.

Все поля облучения выбираются индивидуально при предлучевой подготовке с помощью компьютерного томографа, рентгеносимулятора.

При проведении центрации необходимо исключить попадание легочной ткани в зону облучения.

201.9.5. Объемы предоперационного облучения (табл. 72–74):

Таблица 72

Объемы облучения
GTV (опухоль молочной железы)
CTV (ткань молочной железы)
PTV (CTV + 3–5 мм)
При облучении молочной железы в предоперационном периоде дополнительно облучается электронным пучком:
GTV (зона опухолевого роста)
CTV (GTV + 10 мм)
PTV (CTV + 3–5 мм)
PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи
Для лимфоузлов:
GTV (метастатически пораженные лимфоузлы)
CTV (GTV + 10 мм), PTV (CTV + 3–5 мм)
CTV (лимфоузлы зоны субклинического распространения)
PTV (CTV + 3–5 мм)

Таблица 73

Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после органосохраняющих операций			
	0 стадия – внутрипротоковая карцинома in situ	CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли в РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 3–5 мм), из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major, PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи	
	I стадия		
Органосохраняющая операция	IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0), IIIA стадия (T3 N1 M0)	При отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (N–)	CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть промаркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи
		С наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+)	CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи. Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные лимфоузлы. Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов
	IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0)	CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи. Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы; PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов	

Таблица 74

Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после мастэктомии			
Ради- каль- ная ма- стэ- кто- мия	0 стадия – внутри- протоковая карци- нома in situ	Лучевая терапия не проводится	
	I стадия		
	IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0), IIIA стадия (T3 N1 M0)	Отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов, размер опухоли < 5 см, позитивный край резекции; отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размер опухоли > 5 см, T4, поражение подмышечных лимфоузлов (N+, T0–3), положительный край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм); CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов
	IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0)	CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов	
	IIIC стадия (любая T N3 M0)	CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: подмышечные, надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов	

201.10. Адьювантную полихимиотерапию рекомендуют больным раком молочной железы со средним и высоким риском возврата болезни. Обычно применяют антрациклинсодержащие схемы, особенно при Her2/neu: 3+. Однако некоторым пациенткам (старше 70 лет, выраженная сопутствующая патология, патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и др.) целесообразно назначать CMF. Пациенткам с высоким риском возврата болезни, с HER2 neu-позитивными опухолями и при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов предпочтительно назначать карбоплатин + доцетаксел.

Рекомендуемые режимы адьювантной полихимиотерапии (табл. 75):

Таблица 75

Режимы	Количество курсов	Интервал между курсами (недели)	Группы риска	
			Высокий риск	Низкий риск
AC ¹	4	3	–	+
CMF	6	2	–	+
A–CMF	4–4	3–2	+	–
CAF	6	3	+	–
AT–CMF	4–4	3–4	+	–
AC–Т еженедельно	4–4	3–1	+	–
ddAC–ddT (G–CSF)	4–4	2–2	+	–
CRBPDCESTRAS	6	3	+	–

Примечание:

¹ А – доксорубин; С – циклофосфид; Е – эпирубин; F – флуороурацил; Т – паклитаксел; М – метотрексат; (G–CSF) – филграстим; dd – дозовый интенсивный режим; CRBPDCESTRAS – карбоплатин + доцетаксел + трастузумаб; CMF – циклофосфамид + метотрексат + флуороурацил.

201.10. 1. Для адъювантной ПХТ используются следующие схемы:

АС:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели (4 курса);

CMF (табл. 76):

Таблица 76

Схема	Препарат	Разовая доза, мг/м ²	Путь введения	Дни введения
С	Циклофосфамид	100	Внутрь	ежедневно с 1-го по 14-й
М	Метотрексат	40	Внутривенно струйно	1–8-й
F	Флуороурацил	600	Внутривенно струйно	1–8-й
Курсы лечения повторяют каждые 4 недели (повторяют курс на 29 день, то есть интервал между курсами – 2 недели). Всего – 6 курсов ²				

Примечание:

² Для больных старше 60 лет доза метотрексата составляет 30 мг/м², флуороурацила – 400 мг/м². Перед началом лечения производится катетеризация периферической или центральной вены. Наиболее рациональной является аппаратная инфузия.

CAF:

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

флуороурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день.

Интервал 3 недели (6 курсов);

A–CMF:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день.

Интервал – 3 недели (4 курса);

CMF – 4 курса (14-дневный вариант).

Интервал – 2 недели;
 АТ– СМФ:
 доксорубицин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
 паклитаксел 200 мг/м² внутривенно в 1-й день на фоне пре- и постмедикации.

Интервал – 3 недели (4 курса).
 СМФ – 4 курса (14-дневный вариант), интервал – 2 недели;
 АС–Т еженедельно:
 доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
 циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день.
 Интервал – 3 недели (4 курса);
 паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.
 Интервал – 1 неделя (12 курсов);
 ddAC– ddT (G–CSF):
 доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
 циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день;
 филграстим 5 мкг/кг в день подкожно в 3–10-й день.
 Интервал – 2 недели (4 курса);
 паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день;
 филграстим 5 мкг/кг в день подкожно в 3–10-й день.
 Интервал – 2 недели (4 курса);
 CRBPDOCETRAS:
 доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;
 карбоплатин АUC6 внутривенно в 1-й день;
 трастузумаб 8 мг/кг (первое введение 90-минутная инфузия, последующие введения 6 мг/кг 30-минутная инфузия) внутривенно в 1-й день.
 Интервал – 3 недели (6 курсов).

201.10.2. Трастузумаб с адьювантной целью при наличии совокупности следующих признаков: с Her2/neu 3+ (или Her2/neu 2+ и положительной Fish-реакцией), поражением 4 и более лимфатических узлов, высокой пролиферативной активностью опухоли (уровень экспрессии Ki-67 более 15%). Схемы введения трастузумаба:

первое введение (обязательно в условиях стационара) в дозе 4 мг/кг, последующие – 2 мг/кг еженедельно или первое введение (обязательно в условиях стационара) 8 мг/кг, последующие – 6 мг/кг с интервалом в 3 недели. Продолжительность адьювантной терапии трастузумабом 1 год.

При введении трастузумаба необходимо контролировать фракцию выброса левого желудочка сердца.

201.11. IV стадия.

Эта стадия РМЖ неизлечима. В ряде случаев в результате лечения можно получить длительную многолетнюю выживаемость и сохранить качество жизни пациенток.

При IV стадии рака молочной железы больные получают системную терапию. Лучевая терапия может быть использована с симптоматической целью.

Больным РМЖ с изъязвленной опухолью, осложненной инфицированием, кровотечением выполняется паллиативная мастэктомия или ампутация молочной железы с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

Если хирургическое лечение не планируется, то на первом этапе выполняются трепанобиопсию опухоли либо биопсию метастатического лимфатическо-

го узла. Определяют гормонорецепторный HER2/neu статус опухоли, уровень пролиферативной активности опухоли Ki-67. В соответствии с результатом исследования проводят либо последовательные схемы гормонотерапии, либо химиогормональное лечение, либо полихимиотерапию, либо лечение трастузумабом. По показаниям проводится лучевая терапия.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли и наличии метастазов в костях и (или) в мягких тканях (при условии отсутствия метастазов в висцеральных органах) у больных в менопаузе проводится первая линия эндокринотерапии: тамоксифен по 20 мг внутрь длительно до прогрессирования. При появлении признаков прогрессирования заболевания на фоне приема тамоксифена последний отменяется, назначается 2 линия эндокринотерапии: ингибиторы ароматазы. Если не помогает – 3 линия: прогестины.

При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначаются последовательные линии монохимиотерапии.

После окончания ремиссии от последовательных схем монохимиотерапии проводится полихимиотерапия.

У больных в пременопаузе с вышеуказанной локализацией метастазов и с положительным гормонорецепторным статусом опухоли производится хирургическая либо фармакологическая (гозерелин) кастрация, затем – антиэстрогенотерапия тамоксифеном, после окончания которой назначают ингибиторы ароматазы, прогестины. При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначают последовательные схемы монохимиотерапии. После окончания ремиссии от последовательных схем монохимиотерапии проводится полихимиотерапия.

При отрицательном гормонорецепторном статусе опухоли проводится системная химиотерапия. При этом у больных с гиперэкспрессией / амплификацией HER2/neu назначается трастузумаб в сочетании или без ПХТ.

Схемы химиотерапии такие же, как и при лечении рецидивов и метастазов рака молочной железы после ранее проведенного лечения.

При гиперкальциемии и литических метастазах в костях длительно назначаются бисфосфонаты.

202. Лучевая терапия при метастазах рака молочной железы

202.1. Метастазы в головном мозге.

При солитарном метастазе в головном мозге тактика лечения должна определяться консилиумом с участием хирурга-маммолога, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга для определения тактики лечения (хирургическое, радио-, химиотерапевтическое, назначение темозоломида).

Облучается весь головной мозг РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (либо РОД 3 Гр, СОД 30 Гр), затем прицельно зона метастаза РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60 Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг.

После окончания облучения обязательна консультация химиотерапевта.

202.2. Метастатическое поражение костей.

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При локализации метастатического поражения в шейном и грудном отделах подводится РОД 4 Гр, СОД 24 Гр при длине поля облучения свыше 10 см. При локальном облучении зоны менее 10 см СОД может быть увеличена до 28 Гр. При единичном поражении других костей скелета СОД может составить 60 Гр с учетом толерантности окружающих нормальных тканей.

При выраженном болевом синдроме и отсутствии сдавления спинного мозга в зоне планируемого облучения с симптоматической обезболивающей целью возможно проведение однократного локального облучения зоны поражения в СОД 8 Гр.

При метастазах в костях показано применение золедроновой кислоты (4 мг внутривенно капельно 1 раз в 3–4 недели) или клодроновой кислоты (1600 мг в сутки (при необходимости доза может быть повышена, но не выше 3200 мг в день)).

202.3. Метастазы в печени.

При выявлении метасинхронного солитарного метастатического очага в печени тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта. При отказе от проведения системной терапии и от хирургического удаления метастаза проводится лучевая терапия.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза в РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

При множественном поражении возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

203. Лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы после ранее проведенной терапии

При возврате болезни у больных с гормоночувствительными опухолями, которые получали адъювантную гормонотерапию в течение первого года и более, обязательно надо рассматривать вопрос о гормональном лечении 2-й линии. Если физическое состояние больной удовлетворительное (ECOG 0–1) и нет массивного поражения висцеральных органов, назначают гормонотерапию 2–3-й линии (ингибиторы ароматазы, прогестины) до прогрессирования заболевания, и только затем назначается химиотерапия.

При появлении локального рецидива болезни лечение всегда индивидуальное. Обязательным при этом является предварительное обследование по системам с целью исключения отдаленных метастазов.

Если локальный рецидив возник после ранее выполненной мастэктомии, при возможности проводится хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией и последующим системным воздействием.

Если локальный рецидив возник после ранее выполненной органосохраняющей операции с лимфодиссекцией и лучевой терапией, производится удаление оставшейся части железы с последующим системным воздействием, если лимфодиссекция ранее не выполнялась, – мастэктомия с последующей системной терапией. Обязательно гистологическое исследование удаленного препарата и определение в нем уровней гормональных рецепторов и экспрессии HER2/neu.

204. Общая стратегия при лечении IV стадии заболевания и рецидивов и метастазов после ранее проведенного радикального лечения

При общем удовлетворительном состоянии больной и незначительном распространении опухолевого процесса лечение начинают с гормонотерапии антиэстрогенами. При прогрессировании процесса от приема антиэстрогенов назначают ингибиторы ароматазы, в последующем – прогестины.

При дальнейшем прогрессировании проводят монокимиотерапию с применением антрациклиновых производных (доксорубицин, эпирубицин), если процесс развивается дальше, проводят монотерапию таксанами или винорельбином, затем – капецитабином и /или тегафуром.

При прогрессировании процесса разрастания от приема капецитабина и/или тегафура переходят к полихимиотерапии в любых комбинациях (CMF, гемцитабин + карбоплатин и т.д.).

При ургентном состоянии пациентки и массивном распространении опухолевого процесса лечение сразу начинают с полихимиотерапии.

204.1. Монохимиотерапия:

204.1.1. Доксорубин 10–20 мг/м² внутривенно или в фиксированной дозе 30 мг внутривенно еженедельно.

204.1.2. Паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в течение более 1 часа еженедельно.

204.1.3. Гемцитабин 800–1000 мг/м² внутривенно еженедельно.

204.1.4. Винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин или 60–80 мг/м² внутрь 1 раз в неделю. У больных с площадью поверхности тела 2 м² и более разовая доза винорельбина не должна превышать 60 мг.

204.1.5. Паклитаксел 175 мг/м² (внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации). Интервал – 3 недели.

204.1.6. Капецитабин по 1000–1250 мг/м² внутрь 2 раза в день (2500 мг/м²/сут.) не позднее чем через 30 минут после еды в течение 14 дней, запивая только водой. Повторные курсы через 7 дней.

204.1.7. Тегасурид 800 мг внутрь 2 раза в день в 1–21-й день. Интервал – 2 недели.

204.2. Полихимиотерапия:

204.2.1. CMF:

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

метотрексат 40 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день;

флуороурацил 600 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

Интервал – 3 недели (курс повторяют на 21-й день).

204.2.2. FAC:

флуороурацил 500 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели.

204.2.3. Доксорубин + паклитаксел:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 1 час;

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч (на фоне премедикации) в 1-й день.

Интервал – 3 недели;

204.2.4. Винорельбин + доксорубин:

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин или внутрь 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели.

204.2.5. Капецитабин + винорельбин:

капецитабин по 1000 мг/м² внутрь утром и вечером с 1 по 14 дни;

винорельбин 60 мг/м² внутрь в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 7 дней после окончания приема капецитабина.

204.2.6. Паклитаксел + карбоплатин:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов (на фоне премедикации) в 1-й день;

карбоплатин АUC 5–6 внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день.
Интервал – 3 недели.

204.3. У больных с гиперэкспрессией / амплификацией HER2/neu в опухоли химиотерапию проводят по следующим схемам:

204.3.1. Винорельбин + трастузумаб:

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й день еженедельно;

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели)).

204.3.2. Трастузумаб + паклитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии; все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели));

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации.

Повторные введения через 3 недели;

204.3.3. Трастузумаб + карбоплатин + паклитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели));

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации (курс повторяется каждый 21-й день);

карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день внутривенно в течение 15–30 мин.

Интервал – 3 недели;

204.3.4. Гемцитабин + цисплатин:

гемцитабин 750 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 мин;

цисплатин 30 мг/ м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 500 мл физиологического раствора в течение 45 мин.

Пациенткам, у которых было 2 и более предшествующих режима химиотерапии, рекомендуется стартовая доза гемцитабина 600 мг/м². Интервал – 3 недели;

204.3.5. Гемцитабин + паклитаксел:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день (3-часовая инфузия на фоне премедикации);

гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 мин.

Интервал – 3 недели;

204.3.6. Метрономная полихимиотерапия (циклофосфамид + метотрексат):

циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно;

метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели – до прогрессирования.

204.3.7. Винорельбин + циклофосфамид + флуороурацил:

винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 5-й дни;
 циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день;
 флуороурацил 600 мг/м²/сут. (непрерывная инфузия в 1–5-й день).
 Интервал – 3 недели.

205. Рак грудной железы у мужчин

Рак грудной железы у мужчин лечится так же, как и рак молочной железы у женщин при центральной локализации опухоли. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются. Во всех случаях производится мастэктомия. Пациентам с гормоночувствительными опухолями рекомендован в адьювантном режиме тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет.

206. Рак Педжета

Для правильного установления диагноза болезни Педжета необходимо выполнить следующие диагностические мероприятия:

- клиническое обследование;
- двустороннюю маммографию;
- биопсию сосково-ареолярного комплекса и кожи молочной железы на всю ее глубину;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

После гистологического исследования может быть выявлен рак Педжета сосково-ареолярного комплекса, а также сочетание его с:

- протоковой карциномой *in situ*;
- инвазивной карциномой молочной железы.

Во всех случаях выполняется радикальная мастэктомия, которая является методом выбора лечения для любой манифестирующей формы болезни Педжета.

Возможен вариант органосохраняющего лечения: удаление опухоли молочной железы вместе с сосково-ареолярным комплексом с последующим проведением курса послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу и локально на ложе опухоли и зону сосково-ареолярного комплекса.

При раке Педжета сосково-ареолярного комплекса возможно хирургическое удаление последнего с проведением курса послеоперационной лучевой терапии на область всей молочной железы и локально на зону сосково-ареолярного комплекса.

При сочетании рака Педжета с протоковой карциномой *in situ* лечение дополняется назначением тамоксифена в течение 5 лет.

При сочетании рака Педжета с инвазивной карциномой молочной железы проводится лечение как при инвазивной карциноме соответствующей стадии (табл. 68–70).

207. Филлоидные опухоли (филлоидные цистосаркомы)

Филлоидные опухоли состоят как из стромальных, так и эпителиальных элементов. Существуют доброкачественные, пограничные и злокачественные подтипы филлоидных опухолей, хотя нет общих единых рекомендаций относительно критериев их отнесения к тому или иному подтипу или прогнозирования биологического поведения.

В плане риска развития рецидива более важным представляется состояние края резекции, чем гистологический подтип опухоли. Больные с синдромом Ли–Фраумени подвержены высокому риску развития филлоидных опухолей.

Лечение филоидных опухолей – хирургическое. Предпочтительным видом операции является удаление опухоли или частичная резекция молочной железы, отступив от края опухоли 1 см и более. Выполнение мастэктомии необходимо только тогда, когда не представляется возможным получить невовлеченные края резекции при выполнении органосохраняющей операции.

Поскольку филоидные опухоли редко метастазируют в подмышечные лимфоузлы, хирургическое стадирование или выполнение подмышечной лимфодиссекции не нужно, если при клиническом обследовании не выявляются патологические их изменения.

Лечение местных рецидивов – широкое иссечение со свободным от опухоли краем резекции.

Хотя эпителиальный компонент большинства филоидных опухолей содержит рецепторы к стероидным гормонам, нет доказательств, что эндокринная терапия может быть использована для лечения филоидных опухолей. Также нет доказательств, что адъювантная цитостатическая терапия или лучевая терапия уменьшают риск развития рецидива или смертности.

Лечение филоидных цистосарком с отдаленными метастазами проводится в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей.

208. Наблюдение, сроки и объем обследования

После окончания специального лечения в течение первого года больные наблюдаются каждые 3 месяца, на второй год – 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год (пожизненно). Наблюдение осуществляется в областных и межрайонных онкологических диспансерах по месту жительства.

При каждом посещении необходимо осмотр онкологом, онкогинекологом (ежегодный осмотр гинекологом особенно необходим женщинам в состоянии менопаузы, принимающим тамоксифен), УЗИ молочной железы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо выполнять 1 раз в год.

При органосохраняющем лечении один раз в 2 года проводится двусторонняя маммография, после мастэктомии один раз в 2 года – маммографическое исследование противоположной молочной железы, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – 1 раз в 6 месяцев (первые два года), затем 1 раз в год, скintiграфия костей скелета – 1 раз в 2 года.

209. Рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за больными раком молочной железы, у которых заболевание диагностируется на фоне беременности

У беременных женщин со злокачественными опухолями молочной железы, как правило, диагностируются внутрипротоковые карциномы больших размеров с высокой степенью пролиферации и распространенной стадией заболевания. Эти опухоли низкодифференцированные, чаще всего эстроген- и прогестерон-рецептор-положительные, приблизительно в 30% случаев HER2-neu положительные.

209.1. Диагностика и стадирование.

Обследование беременной пациентки с подозрением на рак молочной железы должно начинаться с физикальных методов. Особое внимание уделяется состоянию регионарного лимфатического аппарата. Для оценки степени распространенности опухолевого процесса при опухолях T1 и T2 с клинически не вовлеченными лимфатическими узлами рекомендуется выполнять УЗИ молоч-

ной железы и регионарных зон. При экранировании органов брюшной полости можно безопасно выполнять маммографию, рентгенографию органов грудной клетки. Необходимо оценить функцию печени и почек, выполнить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Для цитологического исследования может быть произведена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли (подозрительной на злокачественную) и лимфатических узлов. Однако более предпочтительный метод диагностики – трепанобиопсия: она позволяет получить материал для гистологического исследования и определения уровня экспрессии ER, PR, HER2-neu и Ki-67. У больных с клинически пораженными лимфатическими узлами или опухолями ТЗ в дополнение к вышеуказанному объему исследований необходимо выполнить УЗИ печени и рассмотреть вопрос о возможном проведении экранированной МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника без контрастирования. Необходимо получить у гинеколога заключение о состоянии матери и плода с оценкой сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, осложнения предыдущих беременностей. Необходимо также получить подтверждение роста и развития плода, его возраст с помощью УЗИ. Примерное определение даты родов поможет в планировании системной химиотерапии. Заключение о состоянии матери и плода должно обязательно включать рекомендацию о сохранении или прерывании беременности.

209.2. Лечение.

Оптимальная стратегия лечения должна определяться консилиумом в составе хирурга-онкомаммолога, химиотерапевта, акушера-гинеколога, радиационного онколога, неонатолога. В обсуждении стратегии лечения необходимо участие пациентки и ее семьи.

Хирургическое лечение может выполняться как в объеме мастэктомии, так и радикальной резекции молочной железы. В тех случаях, когда это возможно, любой вид хирургического вмешательства необходимо отложить до второго триместра. Органосохраняющее хирургическое лечение не является приоритетным в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах хирургическое лечение не должно существенно отличаться у беременных по сравнению с небеременными. При выполнении операции в 25-недельном сроке беременности обязательно присутствие акушера-гинеколога и перинатального специалиста, помощь которых может понадобиться в случае преждевременных родов жизнеспособного плода.

Показания к проведению системной химиотерапии те же, что и у небеременных, но химиотерапию не рекомендуется проводить ни при каких обстоятельствах в течение первого триместра.

Если проведение химиотерапии началось, то необходим мониторинг состояния плода перед началом каждого курса химиотерапии. Химиотерапия не должна проводиться после 35-й недели беременности или в пределах 3 недель до планируемых родов с целью избежания возможных гематологических осложнений во время родов.

Эндокринотерапия и лучевая терапия противопоказаны. При наличии показаний к этим видам лечения необходимо их начинать не ранее послеродового периода.

209.3. Наблюдение.

Последующее наблюдение пациенток проводится в соответствии с общепринятыми стандартами.

ГЛАВА 23

РАК ВУЛЬВЫ (C51)

Рак вульвы является редким заболеванием и 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 и герпеса.

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% больных, 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. Изолированные метастазы в тазовых лимфоузлах бывают редко. Они возможны при локализации опухоли в области клитора. У больных с размерами опухоли в пределах T1 частота обнаружения регионарных лимфоузлов составляет 8,9%, T2 – 25,3–35%, T3 – 31,1–55%. Гематогенная диссеминация рака вульвы – большая редкость.

В течение последних 10 лет в Республике Беларусь ежегодно регистрировалось 145–160 случаев заболевания раком вульвы. В 2010 г. в республике зарегистрировано 147 новых случаев заболевания раком данной локализации. У 38 больных (25,9%) установлена I стадия заболевания, у 70 (47,6%) – II, у 27 (18,4%) – III, у 10 (6,8%) – IV.

Заболеваемость женщин раком вульвы (грубый интенсивный показатель) составила $2,9^{0/}_{0000}$, стандартизованный – $1,2^{0/}_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 792 женщины, показатель болезненности – 15,4 на 100 тыс. женского населения.

В 2010 г. умерло 75 больных, грубый интенсивный показатель смертности – $1,5^{0/}_{0000}$, стандартизованный – $0,6^{0/}_{0000}$.

Одногодичная летальность – 25,5%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,51.

210. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2003)

210.1. Плоскоклеточный рак, неспецифический:

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- базалоидный;

веррукозный (бородавчатый);
сосочковый.

210.2. Железистые злокачественные новообразования:

болезнь Педжета;
карцинома бартолиновых желез;
аденокарцинома;
плоскоклеточный рак;
аденоидно-кистозный рак;
железисто-плоскоклеточный рак;
аденокарцинома in situ;
переходноклеточный рак;
мелкоклеточный рак;
аденокарцинома аногенитальных маммарно-подобных желез;
злокачественные опухоли потовых желез.

210.3. Интраэпителиальная неоплазия (VIN):

слабовыраженная дисплазия (VINI);
умеренно выраженная дисплазия (VINII);
тяжелая дисплазия (VINIII);
рак in situ (VIN III).

К плоскоклеточному раку вульвы относят собственно плоскоклеточный рак, а также базально-клеточную и бородавчатую карциномы. Последние две формы имеют относительно доброкачественное течение.

Карциномы бартолиновых желез встречаются редко, составляя менее 3% злокачественных опухолей вульвы. Для этого заболевания характерна высокая частота поражения паховых лимфатических узлов.

Аденогенные гистологические типы карцином, равно как и рак Педжета, наблюдаются крайне редко.

211. Анатомические области:

большая половая губа (C51.0);
малая половая губа (C51.1);
клитор (C51.2);
поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C51.8);
вульва неуточненной части (C51.9).

212. Классификации FIGO и TNM (2009)

Для стадирования используются классификации FIGO и TNM. Для оценки стадии FIGO применяются данные хирургического вмешательства. У пациенток, не подвергнутых оперативному лечению, используется клиническое стадирование.

Классификация применяется только для первичного рака вульвы. Обязательно должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, должен классифицироваться как рак вульвы.

212.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

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

- T1 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью;
T1a – опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией стромы не более 1 мм¹;
T1b – опухоль больше 2 см или с инвазией стромы более 1 мм¹;
T2 – опухоль любого размера с распространением на прилегающие структуры промежности (нижнюю треть мочеиспускательного канала, нижнюю треть влагалища и задний проход);
T3² – опухоль любого размера с распространением на следующие структуры: верхние 2/3 уретры, верхние 2/3 влагалища, слизистую мочевого пузыря, слизистую прямой кишки, фиксации опухоли к лобковой кости.
-

Примечания:

¹ Глубину инвазии определяют как расстояние от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного дермального выроста до самой глубокой точки инвазии.

² FIGO не использует T3, обозначает эту опухоль как T4.

212.2. Регионарными лимфатическими узлами для вульвы являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются;

N1a – метастазы в 1–2 лимфоузлах (каждый менее 5 мм);

N1b – метастазы размером 5 мм или более в 1 лимфоузле;

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.

200.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых лимфоузлах.

212.4. 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. FIGO относит такие случаи к pNX.

212.5. G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированный рак.

212.6. Резюме (табл. 77):

Таблица 77

TNM		FIGO
T1	Ограничена вульвой / промежностью	I
T1a	≤ 2 см со стромальной инвазией ≤ 1,0 мм	IA
T1b	> 2 см или стромальная инвазия > 1,0 мм	IB
T2	Нижняя часть уретры / влагалища / анус	II
T3	Верхняя часть уретры / влагалища / слизистой мочевого пузыря / прямой кишки или фиксирована к лобковой кости	IVA
N1a	1–2 узла < 5 мм	IIIA
N1b	1 узел ≥ 5 мм	IIIA
N2a	3 и более узлов < 5 мм	IIIB
N2b	2 и более узлов ≥ 5 мм	IIIB
N2c	С прорастанием капсулы	IIIC
N3	Неподвижный	IVA
M1	Отдаленные метастазы	IVB

212.7. Группировка по стадиям (табл. 78):

Таблица 78

Стадия 0 ¹	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
Стадия IIIC	T1, T2	N2c	M0
Стадия IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Примечание:

¹ FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

213. Диагностические мероприятия

Диагноз рака вульвы, как правило, не вызывает сомнения.

213.1. Обязательно следует выполнить:

- гинекологический осмотр;
- вульвоскопию, вагиноскопию и кольпоскопию (синхронный плоскоклеточный рак этих органов при наличии рака вульвы составляет 13%);
- цитологическое исследование;
- инцизионную клиновидную биопсию опухоли на всю глубину с захватом участка здоровой ткани;
- гистологическое исследование биоптата опухоли;
- УЗИ паховых, бедренных и подвздошных лимфатических узлов;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- ЭКГ.

- 213.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:
тонкоигольная пункционная биопсия паховых и бедренных лимфоузлов под контролем УЗИ (при подозрении на их метастатическое поражение);
цистоскопия (при прорастании стенки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ);
ректороманоскопия (при местно-распространенном раке вульвы или при наличии жалоб);
КТ, предпочтительнее МРТ (при трудности уточнения распространения болезни при УЗИ и другими методами).
- 213.3. Лабораторные исследования:
группа крови и резус-фактор;
серореакция на сифилис;
HbSAg;
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, билирубин, глюкоза);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

214. Общие принципы лечения

Ведущие методы лечения рака вульвы – хирургический и комбинированный.

Традиционный объем операции – радикальная вульвэктомия и бедренно-паховая лимфодиссекция.

При небольших размерах опухоли лимфаденэктомия может осуществляться через отдельные разрезы.

При использовании методов пластической хирургии при укрытии дефектов вульвы в случаях большого местного распространения опухоли эффективно моноблочное удаление комплекса тканей, включающих ткани лобка, вульвы, промежности и бедренно-паховой клетчатки с обеих сторон.

214.1. Лечение по стадиям.

214.1.1. IA стадия.

При инвазии опухоли до 1 мм показана радикальная вульвэктомия; может быть выполнено широкое иссечение опухоли (2 см от границы опухоли); лимфодиссекция не требуется.

214.1.2. IB стадия.

При раке вульвы IB стадии с инвазией в подлежащие ткани > 1 мм, латеральной локализацией опухоли, отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении регионарных лимфоузлов, показана радикальная вульвэктомия и бедренно-паховая лимфодиссекция на стороне поражения.

Остальным больным раком вульвы IB стадии с центральной локализацией опухоли, поражением клитора или задней спайки показана радикальная вульвэктомия с двусторонней бедренно-паховой лимфодиссекцией.

214.1.3. II стадия.

Показана радикальная вульвэктомия. При II стадии с резекцией уретры, влагалища, анального кольца выполняется вульвэктомия с двусторонней бедренно-паховой лимфодиссекцией.

214.1.4. IIIA–IVA стадия.

При местно-распространенном раке вульвы выполняется радикальная вульвэктомия с резекцией (экстирпацией) пораженных органов в сочетании с двусторонней бедренно-паховой лимфаденэктомией.

При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах необходимо дополнительное выполнение подвздошной лимфодиссекции на стороне поражения.

При больших размерах опухоли возможно выполнение вульвэктомии с резекцией (экстирпацией) прямой кишки или задней экзентерации (экстирпации матки, влагалища и прямой кишки), резекцией (экстирпацией) мочевого пузыря или передней экзентерации в сочетании с пахово-бедренной и тазовой лимфодиссекцией, реконструктивно-пластическими операциями для укрытия образовавшихся дефектов.

Для оценки радикальности выполненной операции необходимо гистологическое исследование краев отсечения с применением стандартной методики: край отсечения кожи на 12, 3, 6 и 9 часах, а также край отсечения от слизистой влагалища и любого другого резецированного органа.

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 в 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 внутриволостной гамма-терапией (эндовагинально и/или эндоуретрально до 70–80 Гр). Операция выполняется через 3–4 недели.

Показания для послеоперационной лучевой терапии:

на первичный очаг – расстояние от края отсечения до границ опухоли менее 5 мм; нерадикальная операция ($R_{1,2}$);

на зоны регионарных и тазовых лимфоузлов – метастазы в удаленных лимфатических узлах.

Облучение зоны ложа первичной опухоли, равно как и 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).

214.1.5. IVB стадия.

При множественных отдаленных метастазах лечение носит паллиативный характер. При переносимости назначается химиотерапия. Хирургическое лечение или лучевая терапия проводятся с санитарной или симптоматической целью.

214.1.6. Лечение по стадиям (табл. 79):

Таблица 79

Стадии 0, I	Стандарт 0, рак in situ, локальное иссечение
Стадия IA	Радикальная вульвэктомия или широкое иссечение опухоли; внутритканевая брахитерапия ¹
Стадия IB	Радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция ² + послеоперационная лучевая терапия ³ ; лучевая терапия на первичный очаг и регионарные лимфоузлы ¹
Стадия II	Радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия ³ ; предоперационная лучевая терапия (при больших опухолях клитора, задней спайки и промежности) + радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция; радикальная химиолучевая терапия на первичный очаг и регионарные лимфоузлы ¹

Продолжение таблицы на с. 258

Начало таблицы на с. 257

Стадия III	Радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия ³ ; предоперационная лучевая терапия (при нерезектабельной опухоли) + + радикальная вульвэктомия + пахово-бедренная лимфодиссекция; радикальная химиолучевая терапия на первичный очаг и пахово-бедренные зоны ¹
Стадия IV и рецидивы	Индивидуализировано различные по объему оперативные вмешательства; паллиативная лучевая терапия; паллиативная полихимиотерапия (при использовании лучевой терапии применяют флуороурацил и/или цисплатин)

Примечания:

¹ При общесоматических противопоказаниях к операции.

² При инвазии в ткани < 1 мм, латеральной локализации, высокой дифференцировке возможно радикальное 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 пахово-бедренных и подвздошных лимфоузлов.

214.2. Лучевая терапия.

Как самостоятельный метод лечения предпринимается у неоперабельных больных по общесоматическому состоянию (V–VI классы риска летальных осложнений на ASA).

В случае наличия общих 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 гамма-терапии в суммарной дозе 60 Гр.

В остальных случаях облучение первичного очага начинается с дистанционного воздействия по 2 Гр за фракцию ежедневно (до 45–50 Гр). С учетом клинической ситуации присоединяется boost (внутритканевая, внутриволостная (эндовагинальная или эндоуретральная) гамма-терапия до суммарной дозы, эквивалентной 70–80 Гр).

Область регионарных пахово-бедренных лимфоузлов облучается одновременно с первичным очагом. При отсутствии метастазов СОД доводится до 45–50 Гр. При наличии увеличенных метастатически пораженных лимфоузлов после подведения дозы в 45–50 Гр возможно использование boost и локальное облучение метастатического узла до СОД порядка 60 Гр.

Во время предоперационной или радикальной лучевой терапии рекомендуется использование химиопрепаратов (флуороурацил 250 мг в вену и/или цисплатин 10 мг в вену за 1 час до сеанса облучения).

214.3. Рецидив рака вульвы.

Программа лечения рецидивов рака вульвы определяется распространенностью опухоли. При резектабельных рецидивах возможно выполнение повторного хирургического вмешательства с реконструктивно-пластическими операциями, которое может быть дополнено облучением и химиотерапией. При нерезектабельных рецидивах используется лучевая терапия в комбинации с химиотерапией.

214.4. Химиотерапия применяется у больных запущенным или рецидивным раком вульвы:

214.4.1. Цисплатин + винорельбин:

цисплатин 70–90 мг/м² в 1-й день;

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й дни.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

214.4.2. Цисплатин + флуороурацил:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;

флуороурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение

96 часов.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

215. Наблюдение, сроки и объем обследования

215.1. 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.

215.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

взятие мазков для цитологического изучения из вульвы и влагалища;

лабораторное исследование;

вульвоскопия; вагиноскопия, кольпоскопия;

гинекологическое исследование;

УЗИ органов брюшной полости (при наличии жалоб);

пальпация пахово-бедренной зоны – по показаниям;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – по показаниям;

сцинтиграфия костей скелета – по показаниям;

КТ – по показаниям;

ирригоскопия – по показаниям;

колоноскопия – по показаниям;

внутривенная урография – по показаниям.

ГЛАВА 24

РАК ВЛАГАЛИЩА (C52)

Первичный рак влагалища составляет всего 1–2% по отношению ко всем злокачественным опухолям женских половых органов. Метастатический рак влагалища встречается гораздо чаще.

Развитие первичного рака влагалища связывается с инфицированием вирусом папилломы человека и вирусом герпеса (тип 2) в репродуктивном возрасте, инволютивными и дистрофическими процессами в постменопаузальном периоде, а также иммунодепрессивными состояниями. Наиболее часто болеют женщины старше 50 лет. В большинстве случаев патологический очаг располагается в верхней трети влагалища.

Опухоль распространяется преимущественно лимфогенным путем. Маршруты метастазирования рака влагалища определяются локализацией первичной опухоли.

В течение последних десяти лет в Беларуси злокачественными опухолями этой локализации ежегодно заболевали от 20 до 40 женщин. В 2010 г. в республике зарегистрировано 37 новых случаев заболевания раком влагалища. У 10 больных (27,0%) установлена I стадия, у 16 (43,20%) – II, у 6 (16,2%) – III, у 4 (10,8%) – IV.

Заболеваемость женщин республики раком данной локализации (грубый интенсивный показатель) составила $0,7^{0}/_{0000}$. Стандартизованный показатель – $0,4^{0}/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 203 больных, болезненность – $3,9^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 15 женщин. Грубый интенсивный показатель смертности – $0,3^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $0,1^{0}/_{0000}$.

Одногодичная летальность – 17,2%. Соотношение смертности и заболеваемости раком влагалища – 0,41.

216. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2003)

Рекомендуется следующая классификация рака влагалища:

216.1. Плоскоклеточные эпителиальные новообразования:

плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия;

слабовыраженная дисплазия (VAINI);

умеренно выраженная дисплазия (VAINII);

тяжелая дисплазия (VAINIII);

рак in situ (VAINIII).

плоскоклеточный рак, неспецифический;

ороговевающий рак;

неороговевающий рак;

базалоидный рак;

веррукозный (бородавчатый) рак;

сосочковый рак.

216.2. Железистые злокачественные новообразования:

светлоклеточная карцинома;
эндометриоидная аденокарцинома;
муцинозная аденокарцинома;
мезонефральная аденокарцинома.

216.3. Другие эпителиальные новообразования:

железисто-плоскоклеточная карцинома;
аденоидно-кистозная карцинома;
аденоидно-базальная карцинома;
нейроэндокринные карциномы (карциноид, мелкоклеточный рак);
недифференцированный рак.

217. Классификации FIGO и TNM (2009)

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.

217.1. Регионарные лимфатические узлы.

Для опухолей верхних двух третей влагалища регионарными являются тазовые узлы, включая гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), наружные подвздошные, общие подвздошные.

Для опухолей нижней трети влагалища регионарными являются тазовые и пахово-бедренные лимфатические узлы.

217.2. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ¹;

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 таза².

Примечания:

¹ FIGO больше не включает стадию 0 (Tis).

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

217.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

217.4. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

217.5. 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 – 10 и более. Если узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать опухоль как pN0. FIGO относит такие случаи к pNX.

217.6. G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированный рак.

217.7. Резюме (табл. 80):

Таблица 80

TNM		FIGO
T1	Опухоль ограничена стенкой влагалища	I
T2	Опухоль распространяется на паравагинальные ткани	II
T3	Опухоль распространяется на стенку таза	III
T4	Опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря и/или прямой кишки, выходит за пределы таза	IVA
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах	
M1	Отдаленные метастазы	IVB

217.8. Группировка по стадиям (табл. 81):

Таблица 81

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	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

218. Диагностические мероприятия

218.1. Обязательные методы диагностики:

гинекологический осмотр;

вувлоскопия, вагиноскопия, кольпоскопия;

цитологическое исследование мазков влагалища;

гистологическое исследование биоптата опухоли;

гистологическое исследование соскоба из цервикального канала и полости матки;

УЗИ паховых, бедренных и тазовых лимфатических узлов;

УЗИ органов брюшной полости и таза;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

218.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

тонкоигольная аспирационная биопсия паховых и бедренных лимфатических узлов, при подозрении на их метастатическое поражение – под контролем УЗИ;

цистоскопия (при прорастании слизистой оболочки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ);

экскреторная урография (при наличии клиники почечной недостаточности);
ректосигмоскопия (при местно-распространенном раке влагалища или наличии жалоб);

компьютерная (предпочтительнее магнитно-резонансная) томография (при трудности уточнения степени распространения болезни с помощью обязательных методов);

сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастазы в костях);

ЭКГ.

218.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, билирубин, глюкоза);

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

219. Общие принципы лечения

Выбор тактики лечения зависит от локализации первичного очага во влагалище, степени распространенности опухолевого процесса, возраста и общего состояния больной. 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, что и 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 как в тазовые, так и пахово-бедренные лимфоузлы. В этом случае в зону облучения включаются тазовые и пахово-бедренные лимфатические узлы.

219.1. Рак влагалища *in situ*.

Широкая локальная эксцизия (иссечение). Необходимо тщательное наблюдение, так как возможно мультифокальное поражение и частое рецидивирование.

Для резистентных случаев используется внутриполостная брахитерапия 60–70 Гр на всю слизистую влагалища.

219.2. I стадия.

219.2.1. Опухоль менее 2 см в диаметре, и/или толщина ее менее 0,5 см, и/или низкая степень злокачественности: применяется как оперативное, так и лучевое лечение.

219.2.1.1. Хирургическое лечение: широкая локальная эксцизия; тотальная вагинэктомия с пластической реконструкцией влагалища.

219.2.1.2. Лучевая терапия:

внутриканальная брахитерапия на первичный очаг с подведением СОД, эквивалентной 60 Гр;

если опухоль расположена в верхних отделах влагалища, то проводится внутриполостная гамма-терапия, как при раке шейки матки. Используются сле-

дующие режимы фракционирования: 5 Гр 2 раза в неделю (10 фракций), суммарная очаговая доза 50 Гр в точке А;

внутриполостная брахитерапия на всю слизистую влагалища в 60–70 Гр к поверхности.

219.2.2. Опухоль более 2 см в диаметре, и/или толщина ее более 0,5 см, и/или высокая степень злокачественности: возможно хирургическое или лучевое лечение.

219.2.2.1. 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.

219.2.2.2. Лучевая терапия:

сочетанная лучевая терапия с облучением первичного очага и зон регионарного метастазирования.

На первом этапе дистанционного облучения проводится 3D планирование с включением в объем облучения первичной опухоли (всей влагалищной трубки независимо от уровня поражения) и зоны регионарного метастазирования. Облучение проводится в режиме традиционного фракционирования РОД 1,8–2 Гр ежедневно, СОД 40–50 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 поражении верхней и средней трети влагалища, как и при раке шейки матки, облучаются все группы тазовых лимфатических узлов до бифуркации аорты. При локализации опухоли в нижней трети влагалища дополнительно включаются пахово-бедренные лимфатические узлы.

219.3. II стадия.

Сочетанная лучевая терапия (см. методику выше).

219.4. III стадия.

Химиолучевое лечение, сочетанная лучевая терапия первичного очага и зон регионарного метастазирования в зависимости от локализации опухоли.

219.4.1. 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.

219.4.2. Лучевую терапию следует сочетать с химиотерапией:

цисплатин 40 мг/м² еженедельное внутривенное введение перед сеансом лучевой терапии в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель);

флуороурацил 250 мг ежедневное внутривенное введение за час до сеанса облучения (до суммарной дозы 4000–5000 мг).

Для химиотерапии используются те же схемы, что и при раке вульвы:

цисплатин + винорельбин:

цисплатин 70–90 мг/м² в 1-й день;

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й и 8-й дни.

Курсы повторяют каждые 28 дней;

циплатин + флуороурацил:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + флуороурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

219.5. Рак влагалища IV стадии и рецидив.

219.5.1. 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).

219.5.2. 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.

219.5.3. Лечение по стадиям (табл. 82):

Таблица 82

Рак in situ	Стандарт: локальная эксцизия опухоли; внутривлагалищная брахитерапия
Стадия I (инвазия до 5 мм, диаметр до 2 см, низкая степень злокачественности)	Стандарт: локальная эксцизия опухоли, тотальная вагинэктомия с пластической реконструкцией влагалища, внутривлагалищная брахитерапия
Стадия I (инвазия более 5 мм, диаметр более 2 см, высокая степень злокачественности)	Стандарт: радикальная вагинэктомия с регионарной лимфаденэктомией (тазовая, бедренно-паховая), сочетанная лучевая терапия
Стадия II	Стандарт: сочетанная лучевая терапия
Стадия III	Стандарт: химиолучевое лечение
Стадия IV и рецидивы	Индивидуализировано: паллиативная дистанционная лучевая терапия; паллиативная полихимиотерапия; экзентерация (рецидивы после сочетанной лучевой терапии и при первичном процессе у женщин молодого возраста)

220. 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 органов брюшной полости и малого таза (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки, КТ, сцинтиграфия костей скелета, колоноскопия, внутривенная урография – по показаниям.

ГЛАВА 25

РАК ШЕЙКИ МАТКИ (C53)

Последние десять лет в Республике Беларусь отмечается небольшой ежегодный рост числа случаев заболевания раком шейки матки. Если в 2001 г. было зарегистрировано 792 случая, то в 2010 г. уже 927, то есть число заболевших выросло в 1,2 раза.

У 353 (38,1%) женщин, больных раком шейки матки, установлена I стадия, у 339 (36,6%) – II, у 158 (17,0%) – III, у 63 (6,8%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком шейки матки в республике составил $18,0\text{‰}$, стандартизованный – $12,6\text{‰}$.

На конец года в онкологических учреждениях состояло на учете 11 463 больных раком шейки матки, болезненность – $222,3\text{‰}$.

В 2010 г. умерло 327 пациенток, грубый интенсивный показатель смертности – $6,3\text{‰}$, стандартизованный – $4,1\text{‰}$.

Одногодичная летальность – 16,6%, соотношение смертности и заболеваемости раком шейки матки – 0,35.

Среди больных преобладают женщины в возрасте 35–65 лет. Максимальная заболеваемость отмечается в возрастных группах 45–49 и 50–54 лет. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки у молодых женщин.

Характерно раннее возникновение метастазов в регионарных лимфатических узлах. Их частота при размерах опухоли в пределах T1 составляет 10–25%, T2 – 25–45%, T3 – 30–65%. Гематогенное метастазирование наиболее характерно для мезонефрального, светлоклеточного и недифференцированного гистологического типов опухоли. При вовлечении в патологический процесс яичников возможен имплантационный путь метастазирования.

221. Гистологическая классификация

Рекомендуется следующая классификация карцином шейки матки и предраковых эпителиальных процессов шейки матки (ВОЗ, 2003):

221.1. Плоскоклеточные эпителиальные новообразования:

плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия;

слабовыраженная дисплазия (CINI);

умеренно выраженная дисплазия (CINII);

тяжелая дисплазия (CINIII);

рак in situ (CINIII);

микроинвазивный плоскоклеточный рак;

плоскоклеточный рак, неспецифический;

ороговевающий рак;

неороговевающий рак;

базалоидный рак;

веррукозный (бородавчатый) рак;

сосочковый рак;
лимфоэпителиомоподобный рак;
плоскоклеточнопереходный рак.

221.2. Железистые новообразования:

аденокарцинома *in situ*;
микроинвазивная аденокарцинома;
аденокарцинома;
муцинозная (эндоцервикальная, интестинальная, перстневидноклеточная, железисто-ворсинчатая) аденокарцинома;
эндометриоидная аденокарцинома;
светлоклеточная аденокарцинома;
серозная аденокарцинома;
мезонефральная аденокарцинома.

221.3. Другие эпителиальные новообразования:

железисто-плоскоклеточная карцинома;
аденоидно-кистозная карцинома;
аденоидно-базальная карцинома;
нейроэндокринные карциномы (карциноид типичный / атипичный, мелко-клеточный рак, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома);
недифференцированная карцинома.

222. Анатомические области:

внутренняя часть (эндоцервикс) (C53.0);
наружная часть (экзоцервикс) (C53.1).

223. Классификации FIGO и TNM (2009)

В настоящее время распространенность рака шейки матки определяется в рамках стадирования по FIGO и TNM. Классификация применима только для рака. Должно быть подтверждение диагноза путем морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки (в том числе конической).

Поскольку многие пациентки лечатся лучевым методом, не подвергаясь операции, у больных раком шейки матки стадия определяется только на основании клинических данных и не меняется в зависимости от последующих находок в процессе обследования. Данные, выявленные при выполнении лапароскопии, УЗИ, КТ или МРТ, влияют на план лечения и прогноз заболевания, однако не являются основанием для изменения клинической стадии. Это связано с тем, что вышеуказанные методы обследования не везде доступны и интерпретация их результатов вариабельна (рекомендации FIGO, 2009).

Стадия рака шейки матки определяется при первичном обследовании больной и в дальнейшем не меняется.

Только при строгом соблюдении правил определения стадии становится возможным сравнение результатов лечения из разных клиник и при использовании различных методов лечения.

Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, obturatorные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пре-сакральные, латеральные сакральные.

Поражение других лимфатических узлов, например парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

223.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (преинвазивный рак)¹;

T1 – опухоль ограничена шейкой (распространение на тело не следует принимать во внимание);

T1a² – инвазивный рак, диагностируемый только микроскопически. Стромальная инвазия с максимальной глубиной 5 мм от базальной мембраны эпителия и горизонтальное распространение на 7 мм или менее²;

T1a¹ – стромальная инвазия глубиной 3 мм или менее и горизонтальное распространение 7 мм или менее;

T1a² – стромальная инвазия глубиной более 3 мм, но не более 5 мм и горизонтальное распространение 7 мм или менее³;

T1b – клинически определяемое поражение шейки матки или микроскопическое поражение более T1a/IA2⁴;

T1b¹ – клинически определяемая опухоль 4 см или менее в наибольшем измерении;

T1b² – клинически определяемая опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль распространяется за пределы матки, но не переходит на стенку таза или нижнюю треть влагалища;

T2a – опухоль без вовлечения параметриев;

T2a¹ – клинически определяемая опухоль 4 см или менее в наибольшем измерении;

T2a² – клинически определяемая опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T2b – опухоль с распространением на параметрии;

T3 – опухоль распространяется на стенку таза, нижнюю треть влагалища, приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке;

T3a – опухоль поражает нижнюю треть влагалища;

T3b – опухоль распространяется на стенку таза, приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке;

T4 – опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки или распространяется за пределы малого таза^{5,6}.

Примечания:

¹ FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

² Вовлечение лимфовенозного пространства не влияет на классификацию.

³ Глубину инвазии обозначают как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного эпителиального выроста до самой глубокой точки инвазии. Поражение сосудистых структур, венозных или лимфатических, не влияет на классифицирование.

⁴ Все макроскопические видимые поражения, даже с поверхностной инвазией, относят к T1b/IB.

⁵ Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

⁶ В соответствии с FIGO, инвазия слизистой мочевого пузыря или прямой кишки должна подтверждаться биопсией.

223.2. Регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

223.3. 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.

223.4. 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 обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать их как pN0. FIGO относит такие случаи к pNX.

223.5. G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированный рак.

223.6. Резюме (табл. 83):

Таблица 83

TNM		FIGO
Tis	In situ	–
T1	Ограничена шейкой матки	I
T1a	Диагностируется только микроскопически	IA
T1a1	Стромальная инвазия глубиной ≤ 3 мм, горизонтальное распространение ≤ 7 мм	IA1
T1a2	Стромальная инвазия глубиной > 3–5 мм, горизонтальное распространение ≤ 7 мм	IA2
T1b	Клинически определяемая опухоль или микроскопическое поражение больше T1a2	IB
T1b1	Клинически определяемая опухоль ≤ 4 см	IB1
T1b2	Клинически определяемая опухоль > 4 см	IB2
T2	Распространение за пределы матки, но не на стенку таза или нижнюю треть влагалища	II
T2a	Без инвазии параметрия	IIA
T2a1	Клинически определяемая опухоль ≤ 4 см	IIA1
T2a2	Клинически определяемая опухоль > 4 см	IIA2
T2b	С инвазией параметрия	IIB
T3	Опухоль, распространяющаяся на нижнюю треть влагалища / стенку таза / приводящая к гидронефрозу	III
T3a	Опухоль, распространяющаяся на нижнюю треть влагалища	IIIA
T3b	Опухоль, распространяющаяся на стенку таза / приводящая к гидронефрозу	IIIB
T4	Опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря / прямой кишки; за пределы малого таза	IVA
M1	Отдаленные метастазы	IVB

223.7. Группировка по стадиям (табл. 84):

Таблица 84

Стадия 0 ¹	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	Любая N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Примечание:

¹ FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

224. Диагностические мероприятия

224.1. Основные мероприятия:

гинекологический осмотр;

расширенная кольпоскопия шейки матки с изучением состояния слизистой влагалищных сводов (при Tis–T1a2);

диагностика ВПЧ-инфекции с оценкой уровня вирусной нагрузки (у молодых женщин при планировании органосохраняющего лечения);

цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса;

гистологическое исследование материала после ножевой биопсии шейки матки, 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).

224.2. 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 и паховых лимфоузлов (по показаниям);

рентгенологическое исследование легких;

КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза (при размерах первичного очага в пределах T1b, T2 и T3, при других стадиях – по показаниям, преимущественно при планировании консервативного лечения);

экскреторная внутривенная урография (по показаниям).

224.3. Дополнительные методы:

- цистоскопия (при наличии клинических подозрений на вовлечение мочевого пузыря);
- ректосигмоскопия (при наличии клинических подозрений на вовлечение прямой кишки);
- сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастазы в костях);
- сцинтиграфия почек (по показаниям).

224.4. Лабораторные исследования:

- группа крови и резус-фактор;
- серореакция на сифилис;
- ВИЧ;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, К+);
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки;
- ЭКГ.

225. Общие принципы лечения

Основные методы лечения рака шейки матки – хирургический, комбинированный и сочетанный лучевой. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки I и II стадий одинаковы.

Вместе с тем хирургический компонент лечения позволяет удалить регионарные лимфатические узлы и определить их состояние. С другой стороны, большинство пациенток, подвергнутых операции, подлежат дополнительному лучевому воздействию, что увеличивает число осложнений. Поэтому при выборе метода лечения следует учитывать размеры первичной опухоли и другие прогностические факторы, отдавая предпочтение хирургическому методу в тех случаях, когда дополнительная лучевая терапия, скорее всего, не понадобится.

В 2007 г. хирургический комитет Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (GCG of the EORTC) одобрил следующую классификацию гистерэктомий:

простая гистерэктомия (тип 1), при которой мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, удаляется небольшой отрезок влагалищной манжетки. Данный тип применяется у больных раком шейки матки *in situ*, IA1 стадии без лимфососудистой инвазии (LVSI–);

модифицированная радикальная гистерэктомия (тип 2) предполагает выделение мочеточников до места их впадения в мочевой пузырь, удаление медиальной половины параметрия, резекцию 1–2 см влагалищной манжетки. Данный тип используется у больных раком шейки матки IA1 стадии с лимфососудистой инвазией (LVSI+), IA2 стадии, IB1 стадии (при стромальной инвазии менее 1 см);

радикальная гистерэктомия (тип 3) предполагает удаление *en bloc* матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируются от места их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрии удаляются на всю ширину, максимально удаляются маточно-крестцовые связки. Этот тип применяется у больных IB1-IIA1 стадий;

расширенная радикальная гистерэктомия (тип 4). Отличается от типа 3 резекцией $\frac{3}{4}$ влагалища и паравагинальной клетчатки. Используется исключительно редко у больных IIA2 стадии;

частичная экзентерация (тип 5). Вместе с маткой и параметриями удаляются терминальный отдел мочеочника, и/или участок мочевого пузыря, и/или толстой кишки (супралевавторно). Используется при центральных или изолированных рецидивах опухоли в малом тазу либо при неизлеченности опухоли вследствие лучевой либо химиолучевой терапии.

Гистерэктомия 2–5 типов предполагает выполнение систематической тазовой лимфаденэктомии, начиная от половины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и obturatorные лимфоузлы (минимум до уровня obturatorного нерва).

Удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистерэктомии.

Экзентерация может рассматриваться для первичных больных с IVA стадией заболевания, если опухоль не распространяется на стенку таза, особенно при наличии пузырно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища.

225.1. Лечение рака шейки матки *in situ*.

Выбор метода лечения больной зависит от возраста, необходимости сохранения репродуктивной функции и общесоматического состояния.

Хирургическое лечение преинвазивного рака включает:
 конизацию (электродиатермоконизация, радиоволновая);
 ножевую ампутацию шейки матки;
 простую гистерэктомию (тип 1).

Поскольку ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции и позволяет получить наиболее полную и неизменную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки, в сомнительных случаях ей отдается предпочтение.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяженность поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли (при выявлении инвазивного рака), состояние краев отсечения.

Простая гистерэктомия (тип 1) показана при:

технических препятствиях к проведению органосохраняющей операции: сглаженные влагалищные своды и атрофичная шейка 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 женщин репродуктивного возраста яичники сохраняют.

При общесоматических противопоказаниях к операции либо отказе пациентки от хирургического вмешательства проводится внутрисполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50–55 Гр в точке А.

225.2. Лечение рака шейки матки IA стадии.

При раке шейки матки IA1 стадии с отсутствием лимфососудистой инвазии (LVSL-) выполняют простую гистерэктомию (тип 1) 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 (при выявлении инвазивного рака), состояние краев отсечения.

Конизация (ампутация) может быть выполнена при инвазии опухоли в шейке матки до 3 мм, отсутствии инвазии опухоли в сосуды, отсутствии опухоли в проксимальном крае отсечения конуса и при возможности тщательного последующего наблюдения. В случае обнаружения большей степени распространения опухоли по результатам гистологического исследования удаленных тканей эта операция носит диагностический характер и радикальная операция выполняется через 3–4 недели.

При общесоматических противопоказаниях к операции либо отказе от хирургического вмешательства у больных микроинвазивным раком IA1 стадии (до 3 мм, без LVSL-) проводится внутриволостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50–55 Гр в точке А.

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), IA2 стадии, а также наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса показано выполнение модифицированной гистерэктомии 2 типа. При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах целесообразно выполнение забрюшинной лимфаденэктомии.

При наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению при IA1(LVSL+)-IA2 стадиях проводится сочетанная лучевая терапия (схема лечения в 225.4 «Лечение рака шейки матки IB2-IVA стадий»).

225.3. Лечение рака шейки матки IB1-IIA1 стадии.

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1-IIA1 стадий предполагает выполнение радикальной гистерэктомии (тип 3) и взятие материала из забрюшинных лимфоузлов для морфологического изучения. При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах целесообразно выполнение забрюшинной лимфаденэктомии.

У молодых пациенток возможно сохранение яичников и их транспозиция при необходимости проведения послеоперационной лучевой терапии.

При наличии общесоматических противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от операции у данной категории больных проводится сочетанная лучевая терапия (схема лечения в п. 225.4 «Лечение рака шейки матки IB2-IVA стадии» на с. 274–275).

Лечение больных раком шейки матки IB1-IIA1 стадий (преимущественно при размерах опухоли более 2 см) предполагает использование комбинированного метода.

В рамках комбинированного метода применяется предоперационная внутриволостная гамма-терапия для повышения абластичности операции, что способствует уменьшению возможности развития местных рецидивов. Рекомендуемые дозы: РОД 10 Гр 1 раз в неделю, СОД до 20 Гр или однократное облучение в дозе 13,5 Гр в точке А. Операция осуществляется в 1-е или 2-е сутки после внутриволостного облучения.

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия назначается пациенткам промежуточного риска развития рецидива заболевания при наличии хотя бы двух из нижеперечисленных факторов:

опухолевые эмболы в лимфатических сосудах;
глубокая инвазия стромы (> 1/3 толщины шейки матки);
низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак (G3);
размеры опухоли > 3 см.

У больных группы высокого риска в послеоперационном периоде проводится одновременная химиолучевая терапия при:

метастазах в тазовых лимфоузлах;

и/или опухолевых клетках по краю резекции;

и/или близости края резекции к опухоли (неуверенность в радикальности операции);

и/или распространении на параметров, выявленного интраоперационно.

Дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования осуществляется в режиме традиционного фракционирования дозы до СОД 45–50 Гр.

При облучении малого таза используется конформная лучевая терапия в условиях 3D планирования на линейных ускорителях или на гамма-терапевтических установках с учетом дозы, полученной за счет предоперационной брахитерапии.

При поражении наружных и общих подвздошных лимфатических узлов дополнительному лучевому воздействию подвергается группа парааортальных лимфатических узлов от верхних границ тазового поля (нижний край IV поясничного позвонка) до уровня XII грудного позвонка (РОД 1,8–2 Гр, СОД до 44–45 Гр). В случае удовлетворительного состояния больной предпочтительно одновременное облучение области малого таза и парааортальной зоны.

При наличии неудаленных опухолевых образований в области параметров или неудаленных метастатически пораженных парааортальных лимфоузлов дозу лучевой терапии локально (boost) на очаг подводят до 60 Гр в условиях 3D планирования.

225.4. Лечение рака шейки матки IB2–IVA стадий.

При IB2–IVA стадиях наибольшее применение имеет конкурентная химиолучевая терапия.

При облучении малого таза используется конформная лучевая терапия в условиях 3D планирования на линейных ускорителях или на гамма-терапевтических установках.

Дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного фракционирования дозы (РОД 1,8–2 Гр, СОД до 44–50,4 Гр).

Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных лимфоузлов и/или парааортальных лимфоузлов проводится облучение малого таза и зоны парааортальных лимфоузлов в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45 Гр. Также используется параметриальный boost на оставшиеся пораженные лимфоузлы (РОД 1,8–2 Гр, СОД 10–15 Гр).

Внутриполостная гамма-терапия присоединяется без перерыва в лечении после завершения наружного дистанционного облучения.

Схемы облучения:

ДЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр или РОД 2 Гр, СОД 44 Гр) + брахитерапия (РОД 5 Гр 2 раза в неделю, СОД до 30 Гр);

ДЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр или РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) + брахитерапия до СОД 20–25 Гр по вышеописанному режиму.

Дозовое ограничение на мочевой пузырь и прямую кишку менее 70% от дозы на точку А.

Больным раком шейки матки, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии непрерывным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли, общего состояния организма или возникновения ранних лучевых реакций, можно проводить сочетанную лучевую терапию с перерывом в традиционном варианте.

Противопоказаниями к сочетанному лучевому лечению по радикальной программе являются осумкованный пиосальпинкс, острый эндометрит, параметрит; острый нефрит, пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и прямой кишки с частыми обострениями и изменениями их слизистой оболочки; атрезия, стеноз влагалища или пороки развития наружных половых органов, не позволяющие провести внутрисполостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров.

При наличии противопоказаний к проведению полного курса сочетанной лучевой терапии больным раком шейки матки IB2–IVA стадий назначается комбинированное лечение.

В таких случаях на I этапе лечения проводят дистанционную лучевую терапию на область таза в СОД до 30 Гр в режиме обычного фракционирования, РОД 1,8–2 Гр (5 сеансов в неделю). Радикальная операция – через 3–4 недели. Вопрос о проведении послеоперационного облучения должен решаться индивидуально.

Больным IB1–IIA1 стадии в группе высокого риска (метастазы в регионарных лимфатических узлах, и/или опухолевые клетки по краю резекции, и/или близость края резекции к опухоли, и/или распространение на параметрий) и больным IB2–IVA стадий показана радиосенсибилизация химиопрепаратами и при радикальном курсе сочетанной лучевой терапии, и при комбинированном лечении. Рекомендуются следующие ее варианты:

еженедельное введение перед сеансом лучевой терапии цисплатина (30–40 мг/м²) в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель);

ежедневное введение 250 мг флуороурацила (до суммарной дозы 4000–5000 мг) за час до сеанса облучения.

225.5. Лечение рака шейки матки IVB стадии, рецидивов и прогрессирования заболевания.

Стандартных методов лечения данной категории больных не существует. Выбор метода 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 расширенной экстирпации матки, 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 больным 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, неизлеченных после химиолучевой терапии и рецидивных опухолях как паллиативное лечение.

225.6. Схемы химиотерапии.

225.6.1. Цисплатин + флуороурацил:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;

флуороурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

225.6.2. Паклитаксел + циплатин:

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день;

цисплатин 50–75 мг/м² во 2-й день (интервал – 21 день).

225.6.3. Цисплатин + гемцитабин:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;

гемцитабин 800–1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни (интервал – 21 день).

225.6.4. Цисплатин + винорельбин:

цисплатин 80 мг/м² в 1-й день;

винорельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни (интервал – 21 день).

225.6. Лечение по стадиям (табл. 85):

Таблица 85

Рак in situ, стадия IA1 (LVSL–)	Стандарт: конизация, ампутация шейки матки, гистерэктомия (тип 1); внутриволокнистая гамма-терапия ¹ . Индивидуализировано: ампутация шейки матки при необходимости сохранения репродуктивной функции (при инвазии опухоли до 3 мм, отсутствии лимфососудистой инвазии, отсутствии опухоли в краях отсечения и возможности последующего наблюдения)
Стадия IA1 (LVSL+), IA2	Стандарт: гистерэктомия (тип 2); сочетанная лучевая терапия ¹
Стадия IB1–IIA1	Стандарт: гистерэктомия (тип 3) + послеоперационная дистанционная лучевая либо химиолучевая терапия (по показаниям); сочетанная лучевая терапия ¹
Стадия IB2–IVA	Стандарт: химиолучевая терапия; при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах показано облучение парааортальных лимфоузлов. Индивидуализировано: гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией + варианты неoadъювантной и адъювантной лучевой терапии ²
Стадия IVB и рецидивы	Индивидуализировано: гистерэктомия (при центральном рецидиве < 2 см); экзентерация таза (если нет распространения на стенку таза); паллиативная дистанционная лучевая терапия; паллиативная химиолучевая терапия; паллиативное лечение

Примечания:

¹ При общесоматических противопоказаниях к операции и отказе от операции.

² При противопоказаниях к проведению полного курса лучевой терапии.

226. Наблюдение, сроки и объем обследования

226.1. Режим наблюдения:

первые два года – 1 раз в 3 месяца;

второй, третий и пятый годы – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

226.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

ректовагинальное гинекологическое исследование;

лабораторное исследование;

цитологическое исследование материала из культы влагалища или экто- и эндоцервикса;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);

УЗИ органов брюшной полости (при наличии жалоб);

КТ (по показаниям).

ГЛАВА 26

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ТЕЛА МАТКИ (C54)

Злокачественные новообразования в зависимости от гистологического типа делятся на 2 группы: рак и саркомы, исходящие из различных оболочек матки.

Глава 26.1

Рак тела матки, карциносаркома (C54.0, C54.1, C54.3)

В структуре заболеваемости злокачественных опухолей у женщин Беларуси заболевания тела матки занимают 3-е место и составляют 7,6%. Среди больных преобладают женщины старше 50 лет (85,8%). У молодых данная патология встречается в 5,3% случаев. Средний возраст пациенток – 60–62 года. Отмечается значительный рост заболеваемости злокачественными опухолями тела матки у лиц старше 60 лет. С увеличением возраста имеет место тенденция к росту запущенных форм.

За последние десять лет в республике число ежегодно регистрируемых случаев рака тела матки увеличилось с 1161 в 2001 г. до 1708 случаев в 2010 г., то есть в 1,5 раза.

У 1228 (71,9%) больных установлена I стадия заболевания, у 201 (11,8%) – II, у 192 (11,2%) – III, у 54 (3,2%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики раком тела матки составил $33,1^{0/}_{0000}$, стандартизованный – $20,4^{0/}_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 16 718 больных, болезненность – $324,2^{0/}_{0000}$.

В 2010 г. умерло 306 женщин, больных раком тела матки. Грубый интенсивный показатель смертности – $5,9^{0/}_{0000}$, стандартизованный – $3,1^{0/}_{0000}$.

Одногодичная летальность – 8,4%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,18.

227. Гистологическая классификация

Гистологическая классификация рака тела матки (ВОЗ, 2003) следующая:

эндометриоидная аденокарцинома:

с плоскоклеточной дифференцировкой;

виллогландулярная (железисто-ворсинчатая);

секреторная;
 из цилиарных (реснитчатых) клеток;
 муцинозная аденокарцинома;
 серозная аденокарцинома;
 светлоклеточная аденокарцинома;
 плоскоклеточная карцинома;
 переходно-клеточная карцинома;
 мелкоклеточная карцинома;
 смешанная¹ карцинома;
 недифференцированная карцинома.

Примечание:

¹ Термин «смешанная карцинома» устанавливается по материалу гистерэктомии, применяется, если в опухоли выделяется два и более гистологических типа и только если каждый из них представляет не менее 10% (указывается примерное соотношение всех гистологических типов).

Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия встречается часто и составляет 75–80% от общего числа злокачественных опухолей тела матки. Различается по степени дифференцировки.

Серозная карцинома – очень агрессивная форма эндометриальных карцином, составляющая 4–10% от их общего числа и похожая на серозную карциному яичников и фаллопиевых труб. Обычно определяются распространенные формы болезни у пожилых женщин.

Светлоклеточная аденокарцинома напоминает таковую при раке шейки матки, влагалища, яичников и составляет 1,7–6,0%. Как и серозная карцинома, встречается в пожилом возрасте и имеет плохой прогноз вследствие склонности к раннему имплантационному метастазированию по серозным оболочкам брюшной полости.

Эндометриальная интраэпителиальная карцинома (клеточная анаплазия, высокая митотическая активность, отсутствие инвазии стромы эндометрия), аденоидно-кистозная карцинома, стекловидно-клеточная карцинома, мезонефральная, онкоцитарная / оксифильная карцинома, другие гистотипы рака тела матки встречаются крайне редко.

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 злокачественного эпителиального и мезенхимального компонентов.

228. Анатомические области:

перешеек матки (C54.0);
 эндометрий (C54.1);
 дно матки (C54.3).

229. Классификации FIGO и TNM (2009)

Для стадирования рака тела матки используются классификации FIGO и TNM при условии, что имеется гистологическая верификация диагноза.

Для оценки категорий T, N и M с 1988 г. по рекомендациям онкологического комитета Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO)

используются данные лапаротомии. У пациенток, не подвергаемых хирургическому вмешательству, применяется клиническое стадирование (FIGO, 1971), основанное на результатах физикального осмотра, методов визуализации и морфологического изучения тканей, полученных из матки.

Классификация применяется для рака тела матки и карциносарком (злокачественных смешанных мезодермальных опухолей). Необходима гистологическая 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 тела матки являются тазовые (параметриальные, гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, сакральные) и парааортальные. Поражение других внутрибрюшинных лимфоузлов, а также надключичных и паховых классифицируется как отдаленные метастазы.

229.1. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – карцинома in situ (преинвазивная карцинома);

T1 – опухоль ограничена телом матки¹;

T1a – опухоль ограничена эндометрием или поражает менее половины миометрия;

T1b – опухоль поражает половину или более толщины миометрия;

T2 – опухоль поражает цервикальную строму, но не распространяется за пределы матки;

T3a – местное или регионарное поражение серозной оболочки тела матки или придатков (непосредственное распространение или метастазы);

T3b – местное или регионарное поражение влагалища или параметрия (-ев) (непосредственное распространение или метастазы);

T4 – опухоль поражает слизистую оболочку мочевого пузыря / кишки².

Примечания:

¹ В настоящее время к стадии I относят и поражение слизистой эндоцервикса. На стадию не влияет наличие положительной цитологии, о ней следует сообщать отдельно.

² Наличие буллезного отека не является достаточным доказательством, чтобы классифицировать опухоль как T4. Указанное поражение должно быть подтверждено результатами биопсии.

229.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

229.2. 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).

229.3. 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 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать опухоль как pN0.

229.4. G – гистологическая дифференцировка:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированный рак.

229.5. Резюме (табл. 86):

Таблица 86

TNM		FIGO
T1	В пределах тела матки (включая эндоцервикальные железы)	I
T1a	Опухоль ограничена эндометрием или прорастает до половины миометрия	IA
T1b	Прорастает в миометрий наполовину или более	IB
T2	Поражает шейку матки	II
T3 и/или N1	Локальное или регионарное распространение	III
T3a	Серозная оболочка / придатки матки	IIIA
T3b	Влагалище / параметрий	IIIB
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах	IIIC
	Метастазы в тазовых лимфоузлах	IIIC1
	Метастазы в парааортальных лимфоузлах с или без метастазов в тазовых лимфоузлах	IIIC2
T4	Слизистая оболочка мочевого пузыря / кишки	IVA
M1	Отдаленные метастазы	IVB

229.6. Группировка по стадиям (табл. 87):

Таблица 87

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	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

230. Диагностические мероприятия

230.1. Основные диагностические мероприятия:

гинекологический осмотр;

эксоскопия органов брюшной полости, в том числе большого сальника, малого таза, тазовых и парааортальных лимфатических узлов абдоминальным датчиком и УЗИ матки с придатками вагинальным датчиком; исследование ректальным датчиком – по показаниям;

гистологическое исследование материала, полученного при диагностическом выскабливании или биопсии слизистой оболочки полости матки и цервикального канала;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
ЭКГ.

230.2. По показаниям выполняются:

гистероскопия с прицельной биопсией;

цистоскопия;

экскреторная урография;

ректороманоскопия (при местно-распространенном раке тела матки);

колоноскопия или ирригоскопия (при наличии пальпируемых образований вне матки и симптомов заболевания кишечника);

сцинтиграфия скелета (при подозрении на метастазы в костях);

компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (в случаях трудности уточнения распространения болезни по результатам УЗИ и другими методами);

доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен.

230.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, билирубин, глюкоза; по показаниям – креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, Д-димеры) – на этапе предоперационной подготовки;

СА-125 – по показаниям.

231. Общие принципы лечения

Основной метод лечения больных раком тела матки – хирургический, в зависимости от прогноза болезни дополняющийся лучевой, гормональной или химиотерапией.

Операция начинается с хирургического стадирования, которое включает:

тщательную 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 разреза яичников для исключения их метастатического поражения.

При наличии инвазии опухоли 1/2 и более толщины миометрия, распространении опухоли на шейку матки, а также подозрении на опухолевое поражение лимфатических узлов тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией дополняется тазовой лимфаденэктомией (удаляются общие, наружные, внутренние подвздошные и obturatorные лимфатические узлы

с (без) забрюшинной лимфаденэктомией. При прорастании опухоли серозной оболочки матки, распространении опухоли на придатки матки выполняется оментэктомия.

Пациенткам с поражением большого сальника, лимфатических узлов, яичников, метастазами по брюшине, асцитом рекомендуются тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и по возможности максимальная циторедуктивная операция. У пациенток с отдаленными метастазами (в легких, печени) возможно выполнение паллиативной гистерэктомии в зависимости от общего статуса больной и ожидаемой эффективности лечения.

Хирургическое и лучевое лечение при карциносаркоме аналогично серозной или светлоклеточной аденокарциноме, различия имеются в схемах химиотерапии (см. ниже).

Типы гистерэктомий:

тотальная (экстрафасциальная) гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией. При данном типе гистерэктомии мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, влагалищная манжетка удаляется на протяжении 1–2 см. Эта операция может включать в себя тазовую лимфаденэктомию;

радикальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией. При радикальной гистерэктомии осуществляется выделение мочеточников дистально на всем протяжении от воронко-тазовой связки до мочевого пузыря, что позволяет произвести мобилизацию кардинальных связок у стенки таза, удалить большую часть околоматочной клетчатки и верхнюю 1/3 или половину влагалища. Эта операция всегда включает также тазовую лимфаденэктомию.

231.1. I стадия.

Адекватной операцией для большинства больных раком тела матки I стадии считается тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (тип 1).

В самостоятельном виде хирургический метод лечения используется только при раке тела матки IA стадии с благоприятным прогнозом (G1, II) без признаков лимфососудистой инвазии.

При IB стадии независимо от гистологической структуры опухоли выполняется тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфаденэктомией.

При серозной, светлоклеточной аденокарциноме, карциносаркоме IA–B стадии, а также при низкодифференцированной и недифференцированной аденокарциноме IB стадии операция в объеме гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфаденэктомией дополняется оментэктомией.

У больных раком тела матки IA, IB стадий с неблагоприятными гистологическими формами либо при наличии лимфососудистой инвазии (LVSI) применяется комбинированный метод лечения, включающий предоперационную внутриволостную гамма-терапию в РОД 13,5 Гр для повышения абластичности хирургического вмешательства и профилактики местных рецидивов, операцию и послеоперационную дистанционную лучевую терапию ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования в СОД 44–46 Гр с целью предотвращения развития локорегионарных рецидивов.

Предоперационная внутриволостная брахитерапия проводится с использованием дозы высокой мощности (РОД 13,5 Гр). Операция выполняется в 1-е или 2-е сутки после внутриволостного облучения.

Если проводилась предоперационная брахитерапия, то центральная зона в проекции матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется блоком до СОД 20 Гр. Оставшуюся дозу подводят без центрального блока с использованием box методики. У тучных женщин (передне-задний размер > 23 см) желательно применение четырехпольной (box) методики облучения с абдоминальным (0°), крестцовым (180°) и боковыми (90° и 270°) полями. Если предоперационная лучевая терапия не проводилась, то блок при послеоперационной дистанционной лучевой терапии не используют.

В случаях, когда при окончательном гистологическом ответе изменяется стадия или степень дифференцировки опухоли в сторону ее увеличения, выполняется повторная операция (тазовая лимфаденэктомия, оментэктомия) либо дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования.

Показания для послеоперационного облучения (табл. 88):

Таблица 88

Эндометриоидная аденокарцинома	Стадия		
	IA (без инвазии)	IA (инвазия до ½)	IB
GI	–	–	–
GII	–	–	+ ^b
GIII	+ ^b	+ ^b	+ ^b
LVS1 ^a	+	+	+

Примечания:

+ – облучение показано;

– – облучение не рекомендуется;

a – любая G;

b – в случае выполнения лимфаденэктомии облучение не показано;

в остальных случаях показан курс дистанционной лучевой терапии.

При противопоказаниях к хирургическому лечению допустимо проведение только внутриволостной гамма-терапии в СОД 60 Гр.

При первичном лечении пациенток с серозной, светлоклеточной аденокарциномой, карциносаркомой IA–B стадии и низкодифференцированной и недифференцированной аденокарциномой IB стадии и выше назначают адъювантную химиотерапию. В послеоперационном периоде проводится 4 курса химиотерапии; при дистанционной лучевой терапии 2 курса проводятся в послеоперационном периоде, затем курс ДЛТ и еще 2 курса химиотерапии.

231.2. II стадия.

У больных раком тела матки II стадии применяется комбинированный метод лечения, включающий предоперационную внутриволостную гамма-терапию для повышения абластичности хирургического вмешательства и профилактики местных рецидивов, операцию и послеоперационную дистанционную лучевую терапию.

В рамках хирургического лечения выполняют радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденэктомией. Удаляют тазовые лимфатические узлы, а затем матку с параметриями и верхней третью влагалища. В этом случае удаляют, кроме указанных выше, и параметральные лимфоузлы. При серозной, светлоклеточной, а также низко- или недифференцированной эндометриоидной карциноме операцию следует дополнять оментэктомией.

Лучевой компонент комбинированного лечения – предоперационное и послеоперационное облучение – описан выше (при лечении больных раком тела матки IB стадии).

При невозможности осуществления радикальной операции в рамках комбинированного метода лечения из-за сопутствующей патологии (III–IV классы риска летальных осложнений по ASA) индивидуально применяется тотальная гистерэктомия с верхней третью влагалища (тип 1).

При серозной, светлоклеточной, не- и низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме назначают адъювантную химиотерапию.

231.3. III стадия.

При лечении пациенток раком тела матки III стадии используют методы лечения, включающие операцию, предоперационную и послеоперационную лучевую терапию, химиотерапию, а при нерезектабельности опухоли или неоперабельности больной – сочетанную лучевую терапию.

231.4. IIIA стадия.

Лечение начинают с предоперационного внутриволостного облучения в дозе 13,5 Гр за 24–48 часов до операции. Хирургическое лечение выполняют в виде радикальной гистерэктомии с тазовой лимфодиссекцией и оментэктомией. В послеоперационном периоде назначают 2 курса полихимиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию с помощью двухпольной методики (РОД 2 Гр, СОД до 44–46 Гр – с центральным блоком при подведении первых 20 Гр), после которой назначают еще 4 курса полихимиотерапии.

231.5. IIIB стадия.

Возможность выполнения радикальной операции оценивают индивидуально в каждом случае. Как правило, на первом этапе проводится предоперационная дистанционная лучевая терапия (двухпольная методика) на первичный очаг и влагалище: ежедневно РОД 2 Гр × 5 фракций в неделю, СОД до 30–40 Гр. Через 3 недели после облучения выполняется хирургическое вмешательство (тотальная гистерэктомия с резекцией влагалища, билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфаденэктомией). Во время операции следует удалять все объемные образования, поскольку уменьшение массы опухоли улучшает прогноз. Если это сделать невозможно, то выполняется биопсия каждого из них. В послеоперационном периоде проводится адъювантное эндовагинальное облучение (на глубину 0,5 см). Затем через 3 недели назначают химиотерапию.

231.6. IIIC1 стадия.

Лечение начинают с предоперационного внутриволостного облучения в дозе 13,5 Гр за 24–48 часов до операции. Хирургическое лечение выполняют в объеме радикальной гистерэктомии с тазовой лимфодиссекцией. Необходимость выполнения забрюшинной лимфодиссекции при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах в настоящее время не доказана.

В послеоперационном периоде назначают 2 курса полихимиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию с помощью двухпольной методики (РОД 2 Гр, СОД до 44–46 Гр (с центральным блоком при подведении первых 20 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, СОД до 44–46 Гр. Если была выполнена забрюшинная лимфодиссекция, облучение парааортальной зоны не требуется. После лучевой терапии назначают еще 4 курса полихимиотерапии (интервал между курсами – 21 день).

231.7. IIIС2 стадия.

Лечение начинают с предоперационного внутриволостного облучения в дозе 13,5 Гр за 24–48 часов до операции. Хирургическое лечение выполняют в объеме радикальной гистерэктомии с тазовой и забрюшинной лимфодиссекцией.

В послеоперационном периоде назначают 2 курса полихимиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию на таз с помощью двухпольной методики (РОД 2 Гр, СОД до 44–46 Гр (с центральным блоком при подведении первых 20 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 45 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 тазовую ЛТ, затем парааортальную. После лучевой терапии назначают еще 4 курса полихимиотерапии (интервал между – курсами 21 день).

При нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе больной – IV класс летальных осложнений по ASA – выполняется гистерэктомия (тип I). В послеоперационном периоде проводится дистанционная лучевая терапия с помощью двухпольной методики на ложе удаленного первичного очага и зоны регионарного метастазирования ежедневно в РОД 2 Гр × 5 фракций в неделю, СОД до 40–50 Гр. При наличии метастазов в подвздошных лимфоузлах, а также в случае невозможности удаления парааортальных лимфоузлов, следует облучать парааортальную зону (от верхней границы тазового поля до уровня XII грудного позвонка) в РОД 2 Гр × 5 фракций в неделю, СОД до 45 Гр. В случае удовлетворительного общего состояния больной предпочтительно облучение области таза и парааортальной зоны. Химиотерапия проводится в течение 6–8 циклов с интервалами в 21–28 дней по нижеописанным схемам.

231.8. IV стадия.

Лечение пациенток, страдающих раком тела матки IV стадии, носит паллиативный характер. Используются индивидуальные схемы, включающие хирургическое, лучевое, гормональное и химиотерапевтическое воздействия. При прорастании опухоли в мочевого пузырь или прямую кишку, отсутствии параметральных инфильтратов и при компенсированном состоянии больной выполняют экзентерацию (переднюю, заднюю, тотальную) таза.

В плане хирургического лечения проводят различные по объему циторедуктивные, паллиативные и симптоматические операции с целью удалить основной массив опухоли, очаг инфекции и остановить или предотвратить возникающее кровотечение из полости матки: тотальную гистерэктомия, субтотальную гистерэктомия, перевязку внутренних подвздошных артерий, селективную лимфаденэктомию опухолевоизмененных лимфатических узлов (паховых, парааортальных, подвздошных), операции при механической опухлевой кишечной непроходимости.

Может применяться паллиативная дистанционная гамма-терапия при местно-распространенном опухолевом процессе, кровотечении из опухоли и сопутствующей патологии (до СОД 50 Гр).

Также используются различные схемы химиотерапии, гормонотерапии и химиогормонотерапии.

Химиотерапия применяется в рамках адьювантного или паллиативного лечения в виде поли- или монохимиотерапии.

231.8.1. Схемы полихимиотерапии.

231.8.1.1. Доксорубин + цисплатин:

доксорубин 50 мг/м²;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день (интервал – 21 день).

231.8.1.2. Доксорубин + карбоплатин:

доксорубин 50 мг/м²;

карбоплатин АUC 5 в 1-й день (интервал между курсами – 21 день).

231.8.1.3. Доксорубин + цисплатин + паклитаксел:

доксорубин 45 мг/м²;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день;

паклитаксел 160 мг/м² во 2-й день;

филгастрим 5 мкг/кг в 3–12-й день (интервал между курсами – 21 день).

231.8.1.4. Паклитаксел + карбоплатин:

паклитаксел 175 мг/м² (вводится до карбоплатина);

карбоплатин АUC 5–7 в 1-й день (интервал между курсами – 21 день, всего – 6 курсов).

231.8.1.5. Винорельбин + этопозид + цисплатин:

винорельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

этопозид 50 мг/м² внутривенно в 1–5-й день;

цисплатин 20 мг/м² в 1–3-й день.

231.8.2. Гормонотерапия.

При гормонотерапии используются:

медроксипрогестерона ацетат (по 250 мг 1 раз в день внутрь ежедневно);

тамоксифен (по 20 мг внутрь 2 раза в день до появления признаков прогрессирования опухолевого процесса).

231.9. Прогрессирование (локарегиональные рецидивы и отдаленные метастазы).

При прогрессировании опухолевого процесса четких стандартных схем терапии нет. Проводятся индивидуальные схемы лечения с паллиативной целью.

Изолированные метастазы в тазу, одиночные в легких и печени могут быть удалены. При одиночном метастазе в костях показана лучевая терапия до СОД, эквивалентной 60 Гр, либо оперативное лечение. При множественных метастазах в случаях нечувствительности к консервативному специальному лечению больные, как правило, получают симптоматическое лечение.

При карциносаркомах применяются следующие схемы химиотерапии:

231.9.1. Ифосфамид + паклитаксел:

ифосфамид 1600 мг/м² в 1–3-й день;

паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день;

месна 2000 мг/м² в течение 12 часов, начиная за 15 мин до введения ифосфамида;

филгастрим 5 мкг/кг подкожно с 4-го дня до достижения уровня нейтрофилов более 2000.

Интервал между курсами – 3 недели.

231.9.2. Ифосфамид + цисплатин:

ифосфамид 1500 мг/м²;

цисплатин 20 мг/м² в 1–4-й день;

месна 2000 мг/м² в течение 12 часов, начиная за 15 мин до введения ифосфамида.

Интервал между курсами – 3 недели.

231.10. Лечение по стадиям при раке тела матки (табл. 89):

Таблица 89

Стадия 0, рак in situ	Стандарт: гистерэктомия (тип I) без придатков у менструирующих женщин, с придатками у женщин в постменопаузе
Стадия IA (GI–II) без инвазии	Стандарт: тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофорэктомией (тип I). Индивидуализировано: контактная лучевая терапия (при соматической неоперабельности)
Стадия IA (GI, II) инвазия до 1/2	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофорэктомией (тип I) ^{1,3}
Стадия IA (GIII и др. неблагоприятный гистотип, LVSI+)	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофорэктомией (тип I) ^{1,3} + дистанционная лучевая терапия ² (в случае невыполненной лимфодиссекции рекомендовано проведение лучевой терапии на область малого таза)
Стадия IB (GI–II)	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофорэктомией (тип I) и тазовой лимфаденэктомией + дистанционная лучевая терапия ²
Стадия IB (GIII)	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофорэктомией (тип I) и тазовой лимфаденэктомией + оментэктомия + дистанционная лучевая терапия ²
Стадия II	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип III) ⁴ + дистанционная лучевая терапия. Индивидуализировано: предоперационная контактная лучевая терапия + гистерэктомия с верхней третью влагалища (при невозможности осуществления радикальной операции) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия ³
Стадия IIIA	Стандарт: предоперационная контактная лучевая терапия + радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип III) + оментэктомия + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия
Стадия IIIB	Индивидуализировано: неоадьювантная дистанционная лучевая терапия + гистерэктомия с резекцией влагалища + эндовагинальное облучение + полихимиотерапия; химиолучевая терапия ³
Стадия IIIC1	Стандарт: гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией ± забрюшинной лимфодиссекцией + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия; гистерэктомия (при нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе больной – IV класс летальных осложнений по ASA) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия ³ (при наличии метастазов в подвздошных лимфоузлах показано дополнительное облучение парааортальных лимфоузлов)
Стадия IIIC2	Стандарт: гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией + забрюшинной лимфодиссекцией + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия; гистерэктомия (при нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе больной – IV класс летальных осложнений по ASA) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия ³
IV стадия и рецидивы	Индивидуализировано: различные по объему циторедуктивные или паллиативные оперативные вмешательства; химиогормонотерапия; лучевая терапия

Примечания:

¹ При переходе опухоли на перешеек, серозной, светлоклеточной, низкодифференцированной, недифференцированной карциноме, карциносаркоме, наличии подозрения на опухолевое поражение лимфоузлов показана гистерэктомия (тип II) с тазовой лимфодиссекцией.

² Инвазия в миометрий менее $\frac{1}{2}$ без лимфодиссекции и более $\frac{1}{2}$, серозный, светлоклеточный, высокодифференцированный, умеренно дифференцированный, низкодифференцированный и недифференцированный рак, переход опухоли на перешеек, поражение тазовых лимфоузлов.

³ При нерезектабельности опухоли или неоперабельности больной.

⁴ В случае серозной, светлоклеточной аденокарциномы, карциносаркомы показано удаление сальника.

232. Наблюдение, сроки и объем обследования

232.1. Режим наблюдения:

первый и второй год – 1 раз в 3 месяца;

третий год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

232.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

лабораторное исследование;

гинекологический осмотр;

взятие мазков из влагалища для цитологического исследования;

УЗИ органов брюшной полости и таза (при наличии жалоб);

осмотр молочных желез (1 раз в год);

рентгенография органов грудной клетки (1 раз в год).

сцинтиграфия костей скелета – по показаниям;

компьютерная томография – по показаниям;

колоноскопия – по показаниям;

внутривенная урография – по показаниям.

Глава 26.2

Саркомы тела матки, аденосаркома (кроме С54.1)

Саркомы тела матки в структуре онкологической заболеваемости у женщин Беларуси составляют 0,6%. Среди больных преобладают женщины в возрасте 40–74 года (85%). У молодых это заболевание встречается в 6,0% случаев. Средний возраст пациенток – 56 лет. Саркомы тела матки метастазируют в основном гематогенным путем, изредка наблюдаются лимфогенные метастазы, диссеминация опухоли по брюшине и прорастание в близлежащие с маткой органы. С 2008 по 2010 гг. выявилось около 100 случаев этого заболевания (С54, С55).

В 2010 г. у 56 больных (57,7%) установлена I стадия заболевания, у 8 (8,2%) – II, у 23 (23,7%) – III, у 10 (10,3%) – IV, что приблизительно соответствует распределению заболевших по стадиям в 2009–2008 гг. При расчете распределения больных по стадиям при локализации только С54 сохраняется то же процентное соотношение.

233. Гистологическая классификация

Гистологическая классификация саркомы тела матки, аденосаркомы (ВОЗ, 2003):

233.1. Мезенхимальные опухоли.

233.2. Эндометриальные стромальные опухоли:

эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности;

эндометриальный стромальный узелок;

недифференцированная эндометриальная саркома.

233.3. Гладкомышечные опухоли:

лейомиосаркома:

эпителиоидный вариант;

миксоидный вариант;

гладкомышечные опухоли с неясным злокачественным потенциалом;

лейомиома:

гистологические варианты:

митотически активная;

клеточная;

клеточная с кровоизлияниями;

эпителиодная;

миксоидная;

атипическая;

липолейомиома;

варианты роста:

диффузный лейомиоматоз;

расслаивающая лейомиома;

интравенозный лейомиоматоз;

метастазирующая лейомиома.

233.4. Другие мезенхимальные опухоли:

смешанные эндометриальные стромальные и гладкомышечные опухоли;

периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль;

аденоматоидная опухоль;

другие злокачественные мезенхимальные опухоли;

другие доброкачественные мезенхимальные опухоли.

233.5. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:

карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метапластический рак);

аденосаркома;

карцинофиброма;

аденофиброма;

аденомиома: атипичный полиповидный вариант.

234. Анатомические области:

шейка матки (C53);

перешеек матки (C54.0);

дно матки (C54.3).

235. Классификация FIGO и TNM (2009)

Классификация применяется для сарком матки, кроме карциносаркомы (злокачественная смешанная мезодермальная опухоль). Последняя классифицируется как рак эндометрия. Необходима гистологическая верификация с указанием гистотипа опухоли.

235.1. Гистологические типы опухоли:

эндометриальная стромальная саркома;
лейомиосаркома;
аденосаркома.

235.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются тазовые (параметриальные, гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, сакральные) и парааортальные.

235.3. Лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома.

235.3.1. Т – первичная опухоль:

T1 (I) – опухоль ограничена маткой;

T1a (IA) – опухоль 5 см или менее в наибольшем измерении;

T1b (IB) – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

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) – поражена 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 злокачественные опухоли тела матки и яичников / таза и эндометриоз яичников / таза следует классифицировать как независимые первичные новообразования.

235.4. Аденосаркома.

235.4.1. Т – первичная опухоль:

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) – поражена одна область;

T3b (IIIB) – поражено более одной области;

N1 (IIIC) – метастазы в регионарных лимфоузлах;

T4 (IVA) – опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки;

M1 (IVB) – отдаленные метастазы.

235.5. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

235.6. M – отдаленные метастазы;

- M0 – нет отдаленных метастазов;
 M1 – отдаленные метастазы (исключая придатки, ткани таза и брюшину).
 235.6. G – гистологическая дифференцировка:
 G1 – высокая степень дифференцировки;
 G2 – средняя степень дифференцировки;
 G3 – низкая степень дифференцировки и недифференцированная опухоль.
 235.7. Резюме (табл. 90):

Таблица 90

T1	Матка
T2	В пределах таза
T3	Ткани брюшной полости
T4	Слизистая мочевого пузыря / прямой кишки

- 235.8. Группировка по стадиям (табл. 91):

Таблица 91

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	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Примечание:

¹ Стадия IC не применима к лейомиосаркоме и эндометриальной стромальной саркоме.

236. Диагностические мероприятия

236.1. Основные диагностические мероприятия:

гинекологический осмотр;

эксоскопия органов брюшной полости, в том числе большого сальника, малого таза, тазовых и парааортальных лимфатических узлов абдоминальным датчиком и УЗИ матки с придатками, прямой кишкой и мочевым пузырем вагинальным и ректальным датчиком (по показаниям);

раздельное диагностическое выскабливание слизистой тела матки и цервикального канала;

гистологическое исследование материала, полученного при диагностическом выскабливании или биопсии слизистой оболочки тела матки и цервикального канала;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

ЭКГ.

236.2. По показаниям выполняются:

гистероскопия с прицельной биопсией;

иммуногистохимическое исследование;
 доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
 цистоскопия;
 экскреторная урография;
 ректороманоскопия (при местно-распространенном раке тела матки);
 колоноскопия или ирригоскопия (при местно-распространенных формах или подозрении на вовлечение в процесс толстой кишки);
 скintiграфия скелета (при подозрении на метастазы в костях);
 компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (в случаях трудности уточнения распространения болезни по результатам УЗИ и другими методами).

236.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
 серореакция на сифилис;
 HbSAg, HCV;
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, билирубин, глюкоза, креатинин, АСТ, АЛТ – по показаниям);
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, Д-димеры) – на этапе предоперационной подготовки.

237. Общие принципы лечения

237.1. Основным методом лечения больных саркомами матки является хирургический в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингооофорэктомией. Тазовая и/или забрюшинная лимфаденэктомия оправдана при метастатическом поражении указанных групп лимфатических узлов.

Операция выполняется всем больным на 1 этапе с целью уточнения стадии заболевания и при необходимости удаления основной массы опухоли (при распространенном опухолевом процессе) и метастатических очагов. При установлении диагноза лейомиосаркомы 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 гистерэктомией.

Неблагоприятные факторы прогноза сарком матки (табл. 92):

Таблица 92

Лейомиосаркома	Пери- и постменопауза; размер опухоли более 10 см; число митозов более 10 в 10 полях зрения; наличие некрозов в опухоли
Эндометриальная стромальная саркома	Возраст старше 50 лет, высокая степень злокачественности (недифференцированная эндометриальная саркома), размер опухоли более 10 см, наличие некрозов в опухоли

При прогностически неблагоприятных факторах у больных лейомиосаркомами выполняется тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовая лимфаденэктомия.

Лечение эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности 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 недифференцированной эндометриальной саркоме следует выполнять операцию в объеме тотальной гистерэктомии, билатеральной сальпингооофорэктомии, тазовой лимфаденэктомии, оментэктомии.

237.2. Адьювантное лечение.

237.2.1. Адьювантное лечение стромальной эндометриальной саркомы:

I стадия – наблюдение;

II, III, IVA стадии – адьювантная дистанционная лучевая терапия на таз в стандартном режиме (в суммарной очаговой дозе 40–50 Гр), гормонотерапия;

IVB стадия – гормонотерапия и (или) паллиативная лучевая терапия.

237.2.2. Адьювантное лечение лейомиосарком и недифференцированных сарком:

I стадия – наблюдение (при лейомиосаркоме G1-2) / лучевая терапия ± химиотерапия (при лейомиосаркоме G3);

II стадия – лучевая терапия + химиотерапия;

III стадия – лучевая терапия + химиотерапия;

IVA стадия – химиотерапия ± лучевая терапия;

IVB стадия – химиотерапия ± паллиативная лучевая терапия.

237.3. Лучевое лечение.

237.3.1. 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.

237.3.2. В самостоятельном варианте сочетанная лучевая терапия назначается при неоперабельности больной 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.

237.3.3. Послеоперационное облучение лейомиосарком тела матки из-за их низкой радиочувствительности малоэффективно, что подтверждено рандомизированными исследованиями, в которых не обнаружено различия между хирургическим и комбинированным методами лечения.

237.4. Химиотерапия.

Для лечения лейомиосарком и недифференцированных сарком может быть использован доксорубин (как в монотерапии, так и в комбинациях, применяемых в лечении сарком мягких тканей).

Альтернатива – комбинация доцетаксела и гемцитабина:

гемцитабин 900 мг/м² в 1-й и 8-й дни в виде 90-минутной инфузии;

доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день внутривенно в течение 1 часа;

филграстим 150 мкг/м² подкожно в 9–15-й день.

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).

237.5. Рецидивы.

При возникновении рецидивов и метастазов лечение проводится индивидуально. Практически у половины больных 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 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.

238. Наблюдение, сроки и объем обследования

238.1. Режим наблюдения:

первый и второй год – 1 раз в 3 месяца;

третий год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

238.2. Объем обследования:

клиническое обследование;

лабораторное исследование;

гинекологический осмотр;

взятие мазков из влагалища для цитологического исследования;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза (при наличии жалоб);

рентгенография органов грудной клетки (1 раз в год);

осмотр молочных желез (1 раз в год);

сцинтиграфия костей скелета, КТ, колоноскопия, внутривенная урография – по показаниям.

ГЛАВА 27

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ (С56), РАК МАТОЧНОЙ (ФАЛЛОПИЕВОЙ) ТРУБЫ (С57), ПЕРВИЧНАЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА (ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ РАК) (С48.1, С48.2, С48.8)

Глава 27.1

Злокачественные опухоли яичников (С56)

Злокачественные новообразования яичников составляют лишь около четверти всех раковых заболеваний женских половых органов, в то время как смертность по причине данной патологии достигает половины всех летальных исходов от их числа. Затрудненность ранней диагностики, быстрый рост, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости, неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм – все это дает основание считать рак яичников одной из наиболее злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом.

Заболеваемость раком яичников высока в индустриально развитых странах. Даже при высоком уровне медицинской помощи рак этой этиологии в 65–80% случаев распознается в III–IV стадиях.

Пик заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников приходится на 40–70 лет, средний возраст заболевших – 54 года. Резкое увеличение заболеваемости после 40 лет связывают главным образом с нарушением гормонального баланса, прежде всего, в системе гипофиз – яичники.

В течение последних десяти лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями яичников заболело в среднем 820–1000 женщин.

В 2010 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 996 новых случаев заболевания данной патологии. У 262 больных (26,3%) установлена I стадия заболевания, у 121 (12,1%) – II, у 479 (48,1%) – III, у 99 (9,9%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости – $19,3^0/_{0000}$, стандартизованный – $12,7^0/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 6688 больных раком яичников, болезненность – $129,7^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 473 женщины, грубый интенсивный показатель смертности – $9,2^0/_{0000}$, а стандартизованный – $5,3^0/_{0000}$.

Одногодичная летальность для этой группы больных – 19,8%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,47.

239. Гистологическая классификация

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.

В структуре эпителиальных злокачественных опухолей 42% составляют серозные карциномы, 15% – муцинозные, 15% – эндометриоидные и 17% – недифференцированные. Прогностическая значимость гистотипа опухоли в случаях распространенного рака яичников сегодня остается предметом дискуссии. Для раннего рака яичников наименее благоприятным в плане прогноза является светлоклеточный гистотип. Низкая степень дифференцировки опухоли – неблагоприятный прогностический фактор. Однако и в данном случае речь идет в первую очередь о ранних стадиях рака яичников.

239.1. Международная морфологическая классификация злокачественных опухолей яичников (ВОЗ, 2003) следующая:

239.1.1. Поверхностные эпителиально-стромальные опухоли.

239.1.2. Эпителиальные опухоли:

серозные;

муцинозные¹;

эндометриоидные;

светлоклеточные;

плоскоклеточный рак;

переходно-клеточные (в том числе, опухоль Бреннера);

смешанные эпителиальные;

недифференцированная карцинома.

Степень дифференцировки эпителиального и/или стромального компонентов:

пограничные (опухоли низкого злокачественного потенциала);

злокачественные;

карциномы;

саркомы;

смешанные мезодермальные опухоли.

Примечание:

¹ Термин «смешанная карцинома» устанавливается, если в опухоли выделяется два и более гистологических типа и только если каждый из них представляет не менее 10% площади опухоли (указывается примерное соотношение всех гистологических типов). При наличии билатеральной муцинозной аденокарциномы необходимо исключить метастатический характер процесса.

239.1.3. Опухоли стромы полового тяжа:

гранулезоклеточные;

тека-клеточные;

андробластома.

239.1.3. Липидно-клеточные (липоидно-клеточные) опухоли.

239.1.4. Герминоклеточные опухоли:

дисгерминома;

опухоли эндодермального синуса (опухоль желточного мешка);

злокачественная тератома;

эмбриональная карцинома;

смешанные герминоклеточные опухоли (указать гистотипы);

злокачественный компонент в дермоидной кисте (указать гистотип);

хориокарцинома.

240. Классификации FIGO и TNM (2009)

Особенности метастазирования обусловили значительные отличия в подходах к стадированию процесса. В отличие от большинства опухолей гениталий и вообще солидных опухолей, при которых данные клинических исследований используются для установления стадии заболевания, рак яичников стадируется лишь в ходе лапаротомии. Классификация по системе TNM, существующая для рака яичников, не вполне соответствует потребностям клинической практики, поэтому для данной патологии в большей степени используют классификацию, впервые предложенную в 1964 г. Раковым комитетом Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), основанную на данных лапаротомии.

Классификация злокачественных опухолей яичников представлена как для эпителиальных, так и стромальных опухолей, включает те пограничные опухоли или опухоли низкого злокачественного потенциала, которые ранее соответствовали термину «общие эпителиальные опухоли». Все опухоли должны быть гистологически верифицированы и подразделяться на типы.

240.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для рака яичников являются гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, латеральные сакральные, парааортальные, паховые.

Для оценки T, N, M должны рассматриваться клинические данные, методы визуализации опухоли, хирургическое вмешательство (лапароскопия / лапаротомия).

TNM-стадирование основано на клинических и/или патологоанатомических данных.

240.2. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 (I) – опухоль ограничена яичниками (одним или двумя);

T (IA) – опухоль ограничена одним яичником; капсула не повреждена, нет опухоли на поверхности яичника; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T1b (IB) – опухоль ограничена двумя яичниками, капсулы интактные, нет опухоли на поверхности яичников; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T1c (IC) – опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрывом капсулы, опухолью на поверхно-

сти яичников, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T2 (II) – опухоль поражает один или оба яичника с распространением на малый таз;

T2a (IIA) – распространение и/или врастание в матку и/или трубы; без злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T2b (IIB) – распространение на другие ткани таза; без злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T2c (IIC) – распространение в пределах таза (2a или 2b) со злокачественными клетками в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T3 и/или N1 (III) – опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными метастазами по брюшине за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфоузлах;

T3a (IIIA) – микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза;

T3b (IIIB) – макроскопические метастазы по брюшине за пределами таза 2 см или менее в наибольшем измерении;

T3c и/или N1 (IIIC) – метастазы по брюшине за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфоузлах;

M1 (IV) – отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)¹.

Примечание:

¹ Метастазы в капсуле печени классифицируются как T3 (стадия III), метастазы в паренхиме печени – как M1 (стадия IV). Для M1 (стадия IV) в плевральном выпоте должна быть положительная цитология.

240.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

240.4. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине).

240.5. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T, N:

pM1 – микроскопически подтвержденный отдаленный метастаз;

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но их число менее необходимого, следует классифицировать опухоль как pN0 (согласно FIGO pNX).

240.6. G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – умеренная степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированная опухоль.

240.7. Резюме (табл. 93):

Таблица 93

TNM		FIGO
T1	Ограничена яичниками	I
T1a	Один яичник, капсула интактна	IA
T1b	Оба яичника, капсула интактна	IB
T1c	Капсула повреждена, опухоль на поверхности капсулы, злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IC
T2	Распространение на таз	II
T2a	Распространение на матку, трубы	IIA
T2b	Распространение на другие ткани таза	IIB
T2c	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IIC
T3 и/или N1	Метастазы по брюшине за пределами таза и/или метастазы в регионарных лимфоузлах	III
T3a	Микроскопические метастазы по брюшине	IIIA
T3b	Макроскопические метастазы по брюшине (≤ 2 см)	IIIB
T3c или N1	Метастазы по брюшине более > 2 см; метастазы в регионарных лимфоузлах	IIIC
M1	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)	IV

240.8. Группировка по стадиям (табл. 94):

Таблица 94

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
	Любая T	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

241. Диагностические мероприятия

241.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

HbSAg, HCV;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);

опухолевые маркеры (CA125);

опухолевые маркеры АФП, бета-хорионический гонадотропин, NSE (нейрон-специфическая энзолаза) – при подозрении на неэпителиальную опухоль яичников;

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

241.2. Другие виды диагностики:

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 (ФГДС – обязательна, колоноскопия – по показаниям);

КТ и/или МРТ органов брюшной полости и малого таза – по показаниям;

лапароцентез и эвакуация асцита с цитологическим исследованием асцитической жидкости – при наличии асцита, вызывающего компрессию органов брюшной полости;

торакоцентез с цитологическим исследованием жидкости на наличие опухолевых клеток – при наличии плеврита. Плеврит без морфологической верификации диагноза не дает оснований установить IV стадию заболевания. При подозрении на метастазы в легких показана диагностическая торакоскопия (торакотомия) с верификацией этих метастазов;

биопсия (тонкоигольная аспирационная, инцизионная, эксцизионная, трепанобиопсия) лимфоузлов – при подозрении на метастазы в пальпируемых лимфатических узлах (регионарных или отдаленных).

242. Общие принципы лечения

242.1. Эпителиальные опухоли яичников. Рак яичников.

Все больные, у которых предполагается рак яичников, подлежат лапаротомии, цель которой – точное установление диагноза и распространенности опухолевого процесса, а также максимально возможное удаление опухолевых масс. Следует постоянно иметь в виду, что именно размеры наибольшей из остаточных опухолей после исходной операции определяют прогноз лечения в целом, поскольку современная химиотерапия позволяет излечивать значительное число больных с диссеминированным опухолевым процессом, и доля излеченных больных тем выше, чем меньше размеры резидуальной опухоли.

В случаях, когда в ходе ревизии брюшной полости предполагается распространенность опухоли, соответствующей 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.

242.2. Процедура хирургического стадирования у больных раком 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 двусторонней сальпинго-оофорэктомией и удаление большого сальника);

шаг 3: тщательно обследуется тазовая брюшина. При наличии опухолевых образований следует удалить их в максимально возможном объеме и взять биоптаты из тех образований, которые не могут быть удалены. В тех случаях, когда отсутствуют видимые глазом опухолевые образования, производится забор биоптатов как минимум из брюшины боковых стенок таза, брюшины мочевого пузыря, брюшины ректосигмоидного отдела толстой кишки и брюшины Дугласова кармана;

шаг 4: обследуются боковые карманы и удаляются все видимые образования. В случаях, когда видимых опухолевых образований нет, производится биопсия брюшины с каждой стороны в виде полоски ткани 1 × 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, производится тотальное (субтотальное) удаление большого сальника;

шаг 6: осматриваются и пальпируются обе гемидиафрагмы, поверхность печени и селезенки. При наличии опухолевых образований производится 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 × 2 см (во избежание пневмоторакса только брюшины);

шаг 7: начиная от ректосигмоидного отдела либо от слепой кишки тщательно обследуется весь толстый кишечник с удалением / биопсией всех подозрительных образований на поверхности кишки или брыжейки. В случае наличия муцинозной цистаденокарциномы и отсутствия остаточной опухоли более 1 см выполняется аппендэктомия. Если для циторедукции в полном или оптимальном объеме необходима резекция того или иного участка кишки, ее следует выполнить;

шаг 8: начиная с илеоцекального клапана или связки Трейца, тщательно обследуется весь тонкий кишечник и брыжейка с удалением / биопсией всех подозрительных образований. Если для 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 больше 1 см, проводится биопсия тазовых и парааортальных лимфатических узлов, если они визуально не изменены, либо при наличии макроскопически определяемых опухолевых образований забрюшинная или тазовая лимфодиссекция.

242.3. При раке яичников IIB–IV стадии выполняются циторедуктивные операции.

Операция должна включать тотальную гистерэктомию, билатеральную сальпинго-оофорэктомию, оментэктомию, по возможности удаление всех опухолевых диссеминатов брюшины. При необходимости выполняется перитонэктомия, резекция пораженных участков тонкой и толстой кишки, удаление малого сальника, спленэктомию, дистальная панкреатэктомию, резекция мочевыводящих путей, диафрагмы, паховая, тазовая, забрюшинная лимфаденэктомию.

242.4. По размеру резидуальной опухоли хирургические вмешательства делятся на:

- полную циторедукцию – остаточная опухоль визуально не определяется;
- оптимальную циторедукцию – размер остаточной опухоли, каждого очага менее 1 см (размер не суммируется);

субоптимальную циторедукцию – размер остаточной опухоли равен или более 1 см и менее 2 см;

неоптимальную циторедукцию – размер остаточной опухоли 2 см и более;

эксплоративную лапаротомию – опухоль не удалась, выполнена только биопсия.

По времени выполнения хирургические вмешательства делятся на:

первичную циторедукцию – специальное лечение начато с операции;

промежуточную (интервальную) циторедукцию – лечение начато с химиотерапии, либо на начальном этапе была выполнена эксплоративная лапаротомия, либо циторедукция в неоптимальном или субоптимальном объеме, а потом проводилась химиотерапия. Как правило, промежуточная циторедукция назначается после 3 курсов химиотерапии (2–4). Перед операцией оценивается эффект от терапевтического воздействия (гинекологический осмотр, УЗИ/КТ/МРТ, анализ крови на СА125). Показания к выполнению промежуточной циторедукции определяются индивидуально в зависимости от эффекта химиотерапии;

вторичную циторедукцию – операция выполняется по поводу рецидива заболевания. Установлено, что вторичная циторедукция оправдывает себя в том случае, если рецидив возник более чем через 6 месяцев после окончания предыдущего блока лечения.

В протоколе операции необходимо четко указывать тип циторедукции в зависимости от размеров остаточной опухоли и времени выполнения.

242.5. I стадия.

Для этой категории больных принципиальное значение имеет определение группы риска.

К низкому риску относятся IA–IB стадии с высокой степенью дифференцировки опухоли (G1).

К промежуточному риску – IA–IB стадии с умеренной степенью дифференцировки опухоли (G2).

К высокому риску – IC любой степени дифференцировки, а также IA–IB (G3), светлоклеточный вариант опухоли.

242.5.1. Для группы низкого риска после хирургического вмешательства, заключающегося в гистерэктомии с придатками, оментэктомии и хирургического стадирования, рекомендуется наблюдение.

Консервативная тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия), в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение. После рождения ребенка или окончания детородного возраста следует планировать удаление противоположных придатков и матки.

242.5.2. В остальных случаях (группы промежуточного и высокого риска) необходимо проведение адъювантного лечения. После хирургического вмешательства, включающего гистерэктомия с придатками, оментэктомия, а при необходимости и комбинированных операций с целью максимальной циторедукции, обязательно проведение адъювантной химиотерапии (6 курсов).

242.5.3. 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). Если стадия после

операции не изменяется, несмотря на степень дифференцировки опухоли и ее распространенность назначается химиотерапия.

242.5.3.1. Схемой выбора в настоящее время считается комбинация карбоплатина и паклитаксела:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации в 1-й день;

карбоплатин из расчета AUC 5–7,5 внутривенно (после введения паклитаксела) в течение 30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, всего – 6 курсов.

242.5.3.2. Возможно применение и других комбинаций химиопрепаратов:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации в 1-й день;

цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия (после введения паклитаксела) со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, всего – 6 курсов.

242.5.3.3. В отсутствие таксанов возможно проведение комбинированной химиотерапии по следующим схемам:

цисплатин 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день + циклофосамид 750–1000 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, всего – 6 курсов;

карбоплатин из расчета AUC 5–7 (или 300–360 мг/м²) внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

циклофосамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, всего – 6 курсов.

Оправданным для ранних стадий (I–IIA) рака яичников считается монотерапия (6 курсов) препаратами платины в больших дозах (например, карбоплатин AUC 5–7).

242.6. II–IV стадия.

Потенциально всем больным II–IV стадии рака яичников должна быть выполнена циторедуктивная операция.

Больным раком яичников II–IV стадии после хирургического вмешательства, включающего полную или оптимальную циторедукцию, проводится стандартная полихимиотерапия, включающая производные платины и таксаны (как и при I стадии).

При IV стадии заболевания наличие опухолевого плеврита не меняет тактику лечения. В случаях, когда выявляются большие нерезектабельные метастазы в печени и паренхиме легких, массивное поражение средостения, значительных размеров метастазы в надключичных лимфоузлах, циторедуктивная операция в полном или оптимальном объеме невозможна. В таких случаях нет необходимости в тяжелых комбинированных операциях в пределах брюшной полости и таза с целью резецировать все видимые опухолевые образования. При КТ в пределах брюшной полости также могут быть выявлены признаки того, что выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объеме сомнительно. Это вовлечение в опухолевый процесс ворот печени, необходимость супрааренальной лимфаденэктомии. Наличие несмещаемых опухолевых масс в малом тазу не является признаком нерезектабельности.

В настоящее время проводятся многоцентровые рандомизированные исследования с целью оценить эффективность неoadъювантной (предоперационной) химиотерапии в лечении больных, которым оптимальная циторедукция

на первом этапе лечения технически невыполнима. Тем не менее, до получения результатов этих исследований лечение всех больных распространенным раком яичников следует начинать с хирургического вмешательства во всех случаях, когда такое вмешательство возможно.

При лечении рака яичников можно использовать лучевую терапию. Показания к лучевой терапии (тазово-абдоминальное облучение используется, если по каким-либо причинам химиотерапия не назначена) следующие:

состояние после полной циторедукции;

размеры наибольшего очага остаточной опухоли в брюшной полости не превышают 2 см.

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 хирурга, химиотерапевта, радиолога.

242.7. Лечение рецидивного рака яичников.

Прогноз для больных, у которых возникает рецидив рака яичников после цисплатинсодержащей химиотерапии, зависит от сроков возникновения рецидива.

242.7.1. Химиотерапия по тем же схемам, что и исходная, оправдана в тех случаях, когда интервал между окончанием первичного лечения и рецидивом составил более 6 месяцев. Лечение тем эффективнее, чем больше этот интервал.

Повышение уровня СА125 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 – химиотерапия.

242.7.2. В 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/м², интервал между курсами – 21 день).

242.7.3. В остальных случаях возможно применение:

гемцитабин 1000 мг/м² (внутривенно 1 раз в неделю);

винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю или 60–80 мг/м² внутрь 1 раз в неделю;

ифосфамид 500 мг/м² внутривенно в 1–5-й день + месна 300 мг/м² внутривенно в 1–5-й день;

тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно.

Предпочтение отдается наименее токсичным препаратам, в первую очередь тем, введение или прием которых не требует госпитализации.

242.7.4. 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, возможна односторонняя сальпингоофорэктомия с клиновидной резекцией контрлатерального яичника и оментэктомия. В случаях полного удаления опухоли у больных 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) выполняются 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 инвазивные имплантаты опухоли (даже в случае их полного иссечения). Используются те же схемы химиотерапии, что и при лечении рака яичников.

242.8. 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 ставится диагноз герминогенной опухоли любой стадии либо опухоли стромы полового тяжа I стадии. В этих случаях особое внимание следует уделить состоянию контралатерального яичника с биопсией при подозрении на опухолевое поражение, а также состоянию забрюшинных лимфоузлов. При наличии в них метастазов, даже при органосохранном лечении, выполняется забрюшинная лимфаденэктомия. Больным, не желающим сохранять фертильность, выполняется хирургическое вмешательство в том же объеме, что и при собственно раке яичников. Особое внимание уделяется стадированию с необходимым количеством биоптатов. Резекции мочевыводящих путей, а также больших участков тонкой или толстой кишки при герминогенных опухолях нецелесообразны.

242.8.1. Герминоклеточные опухоли яичников.

Герминогенные опухоли составляют 5% всех опухолей яичников, но у лиц молодого возраста – более 75%. Наиболее часто встречаются дермоидные кисты (зрелые тератомы), обычно являющиеся доброкачественными опухолями и составляющими около 20% всех опухолей яичников.

242.8.1.1. Классификация:

- дисгерминома;
- опухоль желточного мешка (эндодермального синуса);
- эмбриональный рак;
- полиэмбриома;
- хорионкарцинома;
- тератома: зрелая; незрелая;
- дермоидная киста (зрелая кистозная тератома) или дермоидная киста с малигнизацией;
- монодермальная или высокоспециализированная тератома: яичниковый зуб, злокачественный яичниковый зуб и карциноид;
- смешанные формы.

242.8.1.2. Дополнительно к объему обследования, выполняемому при собственно раке яичников, необходимо определение бета-хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактатдегидрогеназы. В случаях, когда планируется проведение блеоцинсодержащей химиотерапии, целесообразно определение функции внешнего дыхания.

242.8.1.3. Больные, 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 у больных дисгерминомой 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 такой подход требует особенно тщательного подхода к стадированию опухолевого процесса и наблюдению за пациентом после хирургического лечения.

В случаях, когда у больных 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.

Больным, у которых нормализовался уровень опухолевых маркеров, но определяется остаточная опухоль, показано либо хирургическое удаление резидуального образования, либо наблюдение.

Больным, 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.

242.8.1.4. Схемы химиотерапии.

242.8.1.4.1. BEP:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день;

блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10–15 мин во 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

242.8.1.4.2. EP:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин 1–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

242.8.1.4.3. VIP:

этопозид 75 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день;

ифосфамид 1,2 г/м² в течение 60 мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день + месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й день;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

242.8.1.4.4. TIP:

паклитаксел 250 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия на фоне премедикации в 1-й день;

ифосфамид 1,2 г/м² в течение 60 мин с пред- и постгидратацией во 2–6-й день + месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией во 2–6-й день.

Обязательно введение гемопоэтического колониестимулирующего фактора через 24 часа после окончания введения цитостатиков до отстройки кроветворения (количество нейтрофилов > 1000/мл³).

242.8.2. Опухоли стромы полового тяжа и стромальные опухоли яичников.

Это редко встречающиеся опухоли, составляющие 5% всех новообразований яичников и 7% злокачественных новообразований. Среди доброкачественных опухолей в этой группе наиболее часто встречается фиброма, среди злокачественных – гранулезоклеточная опухоль.

Клинически их манифестация не имеет отличительных признаков, но некоторые из них являются функциональными и могут вызвать вирилизацию или симптомы избыточной продукции эстрогенов, проявляющиеся гиперплазией эндометрия или постменопаузальным кровотечением.

242.8.2.1. Классификация:

гранулезоклеточные опухоли: взрослый тип, ювенильный тип;
опухоли из группы теком-фибром: текома, фиброма, фибротекома;
опухоли из клеток Сертоли–Лейдига: опухоли из клеток Сертоли, опухоли из клеток Лейдига, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига;
гонадобластома;
стероидноклеточные опухоли;
опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками;
неклассифицируемые опухоли.

242.8.2.2. В 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, таких как:

разрыв капсулы опухоли;
низкая степень дифференцировки;
размер опухоли более 10 см;

стадия IC; может быть проведена лучевая терапия либо цисплатинсодержащая химиотерапия (схемы, аналогичные тем, что применяются при лечении герминогенных опухолей, либо комбинация карбоплатин + паклитаксел). Больным с опухолью II–IV стадии после хирургической циторедукции проводится либо химиотерапия по тем же схемам, либо лучевая терапия (при локальном опухолевом процессе). В случае рецидивов целесообразны повторные циторедуктивные операции.

243. Наблюдение, сроки и объем обследования

243.1. Режим наблюдения:

в течение первых двух лет – каждые 3 месяца;
третий год – каждые 4 месяца;
четвертый и пятый годы – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно.

243.2. Объем обследования:

гинекологический вагинальный и ректовагинальный осмотр;
определение уровня СА125 либо маркеры AFP, бета-хорионический гонадотропин, NSE;
ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерная или магнитно-резонансная томография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, осмотр молочных желез – ежегодно (по показаниям).

Глава 27.2

Рак маточной (фаллопиевой) трубы (C57)

Рак маточной трубы составляет 0,5–1% от злокачественных опухолей женской половой сферы и 95% от всех злокачественных опухолей маточной трубы. Медиана возраста больных – 57 лет (14–85). У 95% больных он встречается в возрасте старше 35 лет и у 70% в постменопаузе. Рак маточной трубы распознается в 24–59% в I стадии заболевания, 20–24% – во II стадии, 16–49% – в III стадии, 3–12% – в IV стадии.

В течение последних десяти лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями фаллопиевой трубы заболело до 20 женщин, и только в 2010 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 29 новых случаев заболевания раком данной локализации.

В 2010 г. у 8 больных (27,6%) установлена I стадия заболевания, у 9 (31,0%) – II, у 8 (27,6%) – III, у 4 (13,8%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики злокачественными опухолями фаллопиевой трубы составил $0,6\text{‰}$, стандартизованный – $0,4\text{‰}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояла на учете 121 больная раком маточной трубы, болезненность была равна $2,3\text{‰}$.

В 2010 г. умерло 11 женщин, грубый интенсивный показатель смертности $0,2\text{‰}$, стандартизованный – $0,1\text{‰}$.

Одногодичная летальность – 11,1%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,38.

244. Гистологическая классификация злокачественных первичных опухолей маточной трубы (ВОЗ, 2003)

244.1. Эпителиальные опухоли:

- аденокарцинома in situ;
- серозная аденокарцинома;
- муцинозная аденокарцинома;
- эндометриоидная аденокарцинома;
- светлоклеточная аденокарцинома;
- переходно-клеточная карцинома;
- плоскоклеточная карцинома;
- недифференцированная карцинома;
- пограничные опухоли.

244.2. Эпителиально-стромальные опухоли:

- карциносаркома;
- аденосаркома.

244.3. Стромальные опухоли:

- лейомиосаркома;
- другие (типа эндометриальной стромальной саркомы).

244.4. Герминоклеточные опухоли:

- незрелая тератома;
- монодермальные тератоидные (карциноид).

244.5. Трофобластические опухоли:

хориокарцинома;

трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

244.6. Лимфоидные и гематологические опухоли:

злокачественная лимфома;

лейкемия.

245. Классификации FIGO и TNM (2009)

Классификация рака маточной трубы по системе FIGO принята в 1992 г. Определение T, N, M категорий соответствует системе FIGO. Обе системы включены для сравнения. Классификация используется только для рака маточной трубы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

Для оценки T, N, M категорий используются клинически данные, методы визуализации опухоли, хирургическое вмешательство (лапароскопия / лапаротомия).

Стадирование по FIGO основано на хирургических и патологоанатомических данных, TNM стадирование – на клинических и/или патологоанатомических данных.

245.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для рака маточной трубы являются гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, латеральные сакральные, парааортальные, паховые.

245.2. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis¹ – рак in situ (преинвазивная карцинома);

T1 (I) – опухоль ограничена маточной (-ыми) трубой (-ами);

T1a (IA) – опухоль ограничена одной трубой, без прорастания серозной оболочки;

T1b (IB) – опухоль ограничена обеими маточными трубами, без прорастания серозной оболочки;

T1c (IC) – опухоль ограничена одной или обеими трубами с прорастанием серозной оболочки или наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости либо смывах из брюшной полости;

T2 (II) – опухоль поражает одну или обе маточные трубы и распространяется на таз;

T2a (IIA) – распространение и/или метастазы в матку и/или яичники;

T2b (IIB) – распространение на другие структуры таза;

T2c (IIC) – распространение в тазу (2a и 2b) со злокачественными клетками в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

T3 и/или N1 (III) – опухоль поражает одну или обе маточные трубы с метастазами по брюшине за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфоузлах;

T3a (IIIA) – микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза;

T3b (IIIB) – макроскопические метастазы по брюшине за пределами таза 2 см или менее в наибольшем измерении;

T3c и/или N1 – метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфоузлах;

M1 (IV) – отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)².

Примечание:

¹ FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

² Метастазы в капсуле печени соответствуют T3 (стадия III), метастазы в паренхиме печени – M1 (стадия IV). Для M1 (стадия IV) в плевральном выпоте должна быть положительная цитология.

245.3. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

245.4. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы.

245.5. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T, N.

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число их менее чем необходимо, следует классифицировать опухоль как pN0 (согласно FIGO pNX).

245.6. G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – умеренная степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированная опухоль.

245.7. Резюме (табл. 95):

Таблица 95

TNM		FIGO
Tis	Рак in situ	
T1	Ограничена трубой (мм)	I
T1a	Одной трубой; сероза интактна	IA
T1b	Обе трубы; сероза интактна	IB
T1c	Сероза поражена; злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IC
T2	Распространение в тазу	II
T2a	На матку и/или яичники	IIA
T2b	На другие структуры таза	IIB
T2c	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IIC
T3 и/или N1	Метастазы по брюшине за пределами таза и/или метастазы в регионарных лимфоузлах	III
T3a	Микроскопические метастазы по брюшине	IIIA
T3b	Макроскопические метастазы по брюшине ≤ 2 см	IIIB
T3c и/или N1	Метастазы по брюшине > 2 см и/или метастазы в регионарных лимфоузлах	IIIC
M1	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)	IV

245.8. Группировка по стадиям (табл. 96):

Таблица 96

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
	Любая T	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

246. Диагностические критерии

Патологические 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 нормальное строение или имеют опухолевые изменения, идентичные опухоли трубы.

Патологические кровянистые выделения из влагалища встречаются более чем у 50% больных. Они могут быть ассоциированы с водянистыми выделениями из влагалища, низкой интенсивностью болями в животе, симптомами сдавления и нарушения функции органов брюшной полости.

Дифференциальная диагностика проводится с опухолями яичников и матки, особенно сложна при распространенном опухолевом процессе.

247. Диагностические мероприятия

Диагностические мероприятия имеют значение для предоперационной диагностики.

- 247.1. Лабораторные исследования:
- группа крови и резус-фактор;
 - серореакция на сифилис;
 - HbSAg;
 - общий анализ крови;
 - общий анализ мочи;
 - биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);
 - определение уровня СА125;
 - коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

- 247.2. Инструментальные обследования:
- ЭКГ;
 - гинекологическое вагинальное и ректовагинальное исследование. При наличии кровянистых выделений из влагалища проводится раздельное диа-

гностическое 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 труб (ФГДС или рентгенологическое исследование желудка – обязательно, колоноскопия или ирригоскопия – по показаниям);

КТ и/или МРТ органов брюшной полости и малого таза – по показаниям.

248. Общие принципы лечения

Лечение (хирургическое, химиотерапевтическое) соответствует таковому при раке яичников.

249. Наблюдение, сроки и объем обследования

Сроки наблюдения и объем исследования соответствует таковым при раке яичников.

Глава 27.3

Первичная перитонеальная карцинома (первичный перитонеальный рак) (C48.1, C48.2, C48.8)

Первичная перитонеальная карцинома – злокачественное новообразование, распространяющееся в брюшной полости, поражающее главным образом сальник без или с минимальным вовлечением яичников. Заболевание характеризуется диффузным вовлечением поверхности брюшины карциномой, гистологически идентичной серозно-папиллярной аденокарциноме 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.

Диагностические специфические макро- и микроскопические критерии, позволяющие отнести опухоль к первичной перитонеальной карциноме:

оба яичника должны быть физиологичными, нормального 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 или отсутствовать, или быть ограниченным поверхностью яичника без вовлечения коркового вещества;

поверхности яичника и стромы коркового вещества вовлечены в опухолевый процесс, но размер опухоли при этом не должен быть меньше 5 × 5 мм;

в морфологической характеристике опухоли должен преобладать серозный тип, подобный или идентичный овариальной серозно-папиллярной аденокарциноме.

250. Классификация

Стадирование осуществляется на основании рекомендаций FIGO, как при раке яичников. В подавляющем числе случаев это первично диссеминированный процесс, который соответствует III–IV стадии заболевания.

251. Диагностические мероприятия

Диагностические мероприятия соответствуют таковым при раке яичников.

К обязательным методам диагностики относятся:

УЗИ брюшной полости и таза;

КТ/МРТ брюшной полости и таза – при возможности (с помощью указанных методов можно выявить канцероматоз брюшины при интактных яичниках);

анализ крови на СА125;

пункция брюшной полости с последующим цитологическим исследованием асцитической жидкости.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных оперативного вмешательства и планового гистологического исследования.

252. Общие принципы лечения

252.1. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение соответствует таковому при раке яичников. Оно включает тотальную гистерэктомию, билатеральную сальпинго-оофорэктомию, оментэктомию, а также аппендэктомию и по возможности удаление всех опухолевых диссеминатов брюшины.

Классификация циторедуктивных операций такая же, как при распространенном раке яичников. По объему остаточной опухоли выделяют следующие типы операций:

полная циторедукция – остаточная опухоль визуально не определяется;

оптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли, каждого очага (размер не суммируется) менее 1 см;

субоптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли 1 см и более и менее 2 см;

неоптимальная циторедукция – размер остаточной опухоли 2 см и более;

эксплоративная лапаротомия – опухоль не удаляется, выполняется только биопсия.

По времени выполнения операции делятся на:

первичную циторедукцию – специальное лечение начато с операции;

промежуточную (интервальную) циторедукцию – лечение начато с химиотерапии либо на начальном этапе была выполнена эксплоративная лапаротомия или циторедукция в неоптимальном объеме, а потом проводилась химиотерапия. Как правило, промежуточная циторедукция назначается после 3 курсов химиотерапии. Перед операцией необходимо оценить эффект от терапевтического воздействия (УЗИ/КТ/МРТ, анализ крови на СА125, при необходимости провести гинекологический осмотр). Показания к выполнению промежуточной циторедукции определяются индивидуально в зависимости от эффекта химиотерапии;

вторичную циторедукцию – операция выполняется по поводу рецидива заболевания. Установлено, что вторичная циторедукция оправдывает себя в том случае, если рецидив возник более чем через 6 месяцев после окончания предыдущего блока лечения.

В протоколе операции необходимо обязательно указать тип операции, например первичная неоптимальная циторедукция, или вторичная полная циторедукция, или интервальная оптимальная циторедукция.

252.2. Химиотерапия (схемы, препараты, дозы) соответствует таковой при раке яичников.

252.3. Показания к лучевой терапии (тазово-абдоминальное облучение):

состояние после полной циторедукции, если по каким-либо причинам химиотерапия не назначена;

размеры наибольшего очага остаточной опухоли в брюшной полости не превышают 2 см.

253. Наблюдение, сроки и объем обследования

Сроки наблюдения и объем обследования такие же, как при раке яичников.

ГЛАВА 28

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

К трофобластической болезни относят:
пузырный занос, БДУ (O01.9);
инвазивный (деструктирующий) пузырный занос (D39.2);
хориокарциному (C58).

На протяжении последних двадцати лет в Беларуси хорионэпителиомой заболело менее 10 женщин в год.

В 2010 г. в республике зарегистрировано 4 новых случая данной патологии, грубый интенсивный и стандартизованный показатели заболеваемости – менее $0,1\%_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 176 женщин, больных хорионэпителиомой (болезненность – $3,4\%_{0000}$).

В 2010 г. умерла 1 больная, грубый интенсивный и стандартизованный показатели смертности – менее $0,01\%_{0000}$. Соотношение смертности и заболеваемости – 0,25.

Трофобластические опухоли развиваются из элементов трофобласта. Они составляют 2–6% от совокупности доброкачественных и злокачественных новообразований женских половых органов и встречаются в 0,6–2 случаях на 1000 беременностей.

Трофобластическая болезнь – удел женщин молодого репродуктивного возраста (21–50 лет), средний возраст которых – 27 лет. Опухоль чаще локализуется в теле матки, реже – в области патологической имплантации плодного яйца: маточной трубе, яичнике, брюшной полости. Собственных стромы и сосудов опухоль не имеет и, обладая протеолитическими свойствами, разрушает кровеносные сосуды материнского организма, разносится гематогенным путем в легкие, влагалище, печень и мозг.

К факторам риска возникновения трофобластических опухолей можно отнести возраст после 40 лет, низкий уровень эстрогенов, а также недостаточность потребления витамина А и животных жиров.

254. Гистологическая классификация

254.1. Пузырный занос:

полный;
частичный;
инвазивный пузырный занос.

254.2. Хориокарцинома.

254.3. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

Пузырный занос составляет приблизительно 80% случаев трофобластической болезни; инвазивный пузырный занос – 15%, на долю хориокарциномы приходится 5%.

Отдельно рассматриваются случаи трофобластической опухоли плацентарной площадки.

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.

255. Классификации FIGO и TM (2009)

Для классификации трофобластической болезни используется классификация FIGO и TM.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе TM и стадиям FIGO идентична. В отличие от других локализаций, N категория (регионарные лимфатические узлы) в классификации данной патологии не применяется. Гистологическое подтверждение не требуется в том случае, если уровень β -ХГТ 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 T и M являются:

категории T – клиническое обследование, методы визуализации, эндоскопическое обследование, уровень β -ХГТ в сыворотке крови и моче;

категории M – клиническое обследование, методы визуализации и оценка уровня β ХГТ в сыворотке крови и моче;

категории риска – возраст, исход предшествующей беременности, время от момента диагностики беременности, уровень β -ХГТ в сыворотке крови и моче до начала лечения, размер наибольшей опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, а также результаты предыдущей неэффективной химиотерапии (чтобы рассчитать прогностический показатель, подразделяющий случаи на категории высокого и низкого риска).

255.1. T – первичная опухоль:

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 метастазы¹.

Примечание:

¹ Стадии I–IV подразделяются на A и B согласно прогностическим показателям.

255.2. M – отдаленные метастазы:
 M0 – нет отдаленных метастазов;
 M1 – отдаленные метастазы;
 M1a – метастазы в легких;
 M1b – метастазы в других органах¹.

Примечание:

¹ Метастазы в гениталиях (влагалище, яичниках, широкой связке матки, маточной трубе) классифицируются как T2. Любое поражение негенитальных структур (непосредственная инвазия или метастазы) классифицируется как M.

255.3. Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO, 2009 (табл. 97):

Таблица 97

Прогностический фактор	0	1	2	4
Возраст, лет	< 40	≥ 40		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Нормальная беременность	
Время от момента диагностики беременности, месяцев	< 4	4–6	7–12	> 12
Уровень β-ХГТ в сыворотке крови до начала лечения (МЕ/мл)	< 10 ³	10 ³ – < 10 ⁴	10 ⁴ – < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Наибольшие размеры опухоли, включая матку	< 3см	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 средства
Категории риска	Общий балл 6 или менее = низкий риск; общий балл 7 или более = высокий риск			

255.4. Резюме (табл. 98):

Таблица 98

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

255.5. Группировка по прогнозу (табл. 99):

Таблица 99

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

256. Диагностические мероприятия

Проводятся следующие диагностические мероприятия:

- гинекологический осмотр;
- клиническое обследование, включающее неврологическое, исследование глазного дна и измерение артериального давления;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- лабораторные исследования:
 - группа крови и резус-фактор;
 - серореакция на сифилис;
 - HbSAg;
 - общий анализ крови;
 - общий анализ мочи;
 - биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);
 - опухольные маркеры (β-ХГТ);
 - коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки;
 - ЭКГ;
 - исследование функции щитовидной железы – по показаниям.

257. 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.

После удаления пузырного заноса больные должны быть подвергнуты динамическому контролю за уровнем β-ХГТ в сыворотке крови. Он осуществляется еженедельно до тех пор, пока его уровень не будет определяться при последовательных трех исследованиях. Это, как правило, случается в течение 10 недель после эвакуации пузырного заноса. В последующем контроль содержания β-ХГТ в сыворотке крови производится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом.

257.1. Показания к химиотерапии следующие:
 повышенный уровень β -ХГТ без тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение 4 недель;
 рост уровня β -ХГТ на 10% и более при двух последовательных измерениях;
 сохраняющийся повышенным в течение 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса уровень b-хорионического гонадотропина;
 морфологический диагноз хориокарциномы.

Собственно, все эти показатели свидетельствуют о наличии опухоли трофобласта, а не пузырного заноса. Таким больным показано дополнительное обследование с целью выявления очагов поражения.

257.2. Диагностика метастазов:
 клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр;
 иммуноферментное исследование (β -ХГТ в сыворотке крови) еженедельно;
 общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов;

биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, мочевины и креатинина, билирубина и ферментов печени, глюкозы крови;
 определение состояния свертывающей системы крови (коагулограмма);
 общий анализ мочи;
 ЭКГ;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
 МРТ или КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики или метастатического поражения легких;

КТ печени – по показаниям;
 КТ всего тела – при выявлении метастатического поражения легких;
 кюретаж – в случаях маточного кровотечения;
 биопсия из доступных опухолевых образований (однако следует помнить о серьезной опасности кровотечения из места биопсии);
 исследование функции щитовидной железы – по показаниям.

257.3. Выбор тактики дальнейшего лечения осуществляется в зависимости от группы риска. Группа риска определяется количеством факторов риска, суммируемых в соответствии со шкалой, разработанной ВОЗ/FIGO и модифицированной в 2009 г.

Факторы риска – возраст, исход предшествующей беременности, интервал (месяц) от предшествующей беременности, уровень β -ХГТ в сыворотке крови до начала лечения, наибольший размер опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, неудачное предшествующее лечение (табл. 96).

257.4. Принципы лечения хориокарциномы.

257.4.1. При лечении больных группы низкого риска достаточно проведения монокимиотерапии метотрексатом или дактиномицином.

Схемы монотерапии:

257.4.1.1. 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).

257.4.1.2. 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).

257.4.1.3. Дактиномицин 1,25 мг/м² внутривенно в течение 10–15 мин однократно каждые 2 недели.

257.4.1.4. Метотрексат 1 мг/кг внутривенно или внутримышечно в 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни;

кальция фолиат 0,1 мг/кг внутривенно струйно во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-ХГТ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера. В случаях резистентности к одному из препаратов оправдана монотерапия дактиномицином (только если по сумме баллов пациентка остается в группе низкого риска). В остальных случаях переходят на комбинированную химиотерапию.

257.4.2. При лечении больных группы высокого риска показана комбинированная химиотерапия. В настоящее время схемой выбора является комбинация ЕМА–СО:

1-й день:

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 часа;

дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин;

метотрексат 100 мг/м² внутривенно струйно и далее 200 мг/м² в виде непрерывной инфузии в течение 12 часов;

2-й день:

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 часа;

дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин;

кальция фолиат 15 мг внутривенно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата;

8-й день:

винкристин 1 мг/м² внутривенно струйно;

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-ХГТ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера.

В случаях резистентности опухоли к стандартному лечению 1-й линии используются цисплатинсодержащие схемы химиотерапии.

В случаях, когда имеется массивное поражение легких с соответствующей клинической симптоматикой, может быть целесообразна редукция дозы цитостатиков (иногда до 50%) во избежание легочно-сердечной декомпенсации.

257.4.3. Схемы химиотерапии 2-й линии.

257.4.3.1. Схема ЕР–ЕМА:

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 1 часа в 1-й день;

цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

с 8 дня вводятся препараты по схеме ЕМА (исключая введение дактиномицина и этопозидов во 2-й день);

8-й день:

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 1 часа;

дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10–15 мин;

метотрексат 100 мг/м² внутривенно струйно и далее 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 12 часов;

9-й день:

кальция фолинат 15 мг внутривенно струйно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

257.4.3.2. Схема PVB:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день или 100 мг/м² в 1-й день;

винбластин 0,2–0,3 мг/кг внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни;

блеомицин 30 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в неделю (в 1-й, 8-й, 15-й 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, при метастатическом поражении головного мозга доза метотрексата повышается до 1000 мг/м² в схеме ЕМА–СО. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи. 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. Следует понимать, что лучевая терапия на головной мозг или печень скорее преследует цель предупреждения угрожающего жизни кровотечения, чем излечения метастатического поражения.

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. Хирургическое лечение в объеме гистерэктомии показано также в случаях кровотечения, которое не удастся остановить консервативными методами, а также при перфорации матки.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа мало чувствительна к химиотерапии. Основной способ лечения – хирургический, химиотерапия проводится индивидуализировано.

258. Наблюдение, сроки и объем обследования

Наблюдение:

клиническое обследование;

гинекологическое исследование;

лабораторное исследование (β-хорионический гонадотропин) – ежемесячно в течение первого года, во второй год – каждые 4 месяца, далее – ежегодно в течение 2 лет.

В течение года после окончания лечения необходима контрацепция (предпочтительнее гормональная).

ГЛАВА 29

РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (С60)

Рак полового члена – относительно редкая патология. Уровень заболеваемости в различных странах колеблется от 0,1 до 8,0 на 100 тыс. мужчин. Зачастую этой опухоли сопутствует фимоз и хроническое воспаление из-за низкого уровня гигиены, а циркумцизия у новорожденных обеспечивает защиту от этого заболевания.

Первичный рак полового члена в 48% случаев локализуется на головке, в 21% – на крайней плоти, в 9% – на головке и на крайней плоти, в 6% – на вечной борозде и в менее 2% – на стволе полового члена. Опухоль характеризуется медленным ростом и ступенчатым развитием: при ее диссеминации сначала поражаются паховые лимфоузлы, затем тазовые, в последнюю очередь появляются отдаленные метастазы. На момент диагностики пальпируемые паховые узлы выявляются у 58% больных, только у 17–45% из них увеличение лимфоузлов связано с их метастатическим поражением, тогда как у остальных это результат воспаления.

В течение последних десяти лет в Беларуси раком полового члена заболело 35–55 мужчин в год. В 2010 г. зарегистрировано 53 случая рака этой локализации. У 17 больных (32,1%) установлена I стадия, у 21 (39,6%) – II, у 11 (20,8%) – III, у 3 (5,7%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости мужского населения республики раком полового члена составил $1,2^{0/0000}$, стандартизованный – $0,8^{0/0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 374 больных, болезненность – $8,3^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 12 мужчин, грубый интенсивный показатель смертности – $0,3^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,2^{0/0000}$.

Одногодичная летальность – 19,6%, соотношение смертности и заболеваемости раком полового члена – 0,23.

259. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

259.1. T – первичная опухоль:

TX – первичную опухоль невозможно оценить;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – карцинома in situ;

Ta – неинвазивная бородавчатая 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, 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.

259.2. Регионарными лимфатическими узлами для полового члена являются поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы, а также тазовые лимфоузлы.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфоузлы невозможно оценить;

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.

259.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

259.4. Категории pT соответствуют категориям T. Категория pT основана на биопсии или операционной эксцизии.

pN – регионарные лимфатические узлы:

pNX – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

pN1 – метастаз в одном паховом лимфоузле;

pN2 – метастазы в нескольких лимфоузлах или билатеральные паховые метастазы;

pN3 – метастазы в тазовых лимфоузлах, уни- или билатеральные, экстранодальное распространение метастазов в регионарных лимфоузлах.

259.5. Резюме (табл. 100):

Таблица 100

Рак полового члена			
Tis	Карцинома in situ		
Ta	Неинвазивная бородавчатая карцинома		
T1	Субэпителиальная соединительная ткань		
T2	Губчатое или кавернозное тело		
T3	Уретра		
T4	Другие прилежащие структуры		
N1	Единичный пальпируемый подвижный унилатеральный паховый	pN1	Единичный паховый
N2	Пальпируемые подвижные множественные или билатеральные паховые	pN2	Множественные / билатеральные паховые
N3	Фиксированные паховые или тазовые	pN3	Тазовые или экстранодальное распространение

259.6. Группировка по стадиям (табл. 101):

Таблица 101

0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	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

260. Гистологическая классификация

Эпителиальные новообразования:

предраковые:

рак in situ (эритроплазия Queyrat и болезнь Bowen);

папулезный боуеноид полового члена;

плоскоклеточный рак:

обычный тип;

папиллярный рак;

веррукозный рак;

бородавчатый (кондиломатозный) рак;

базалоидный рак;

саркоматоидный рак;

аденосквамозный рак;

смешанный рак;

базально-клеточный рак (базалиома);

болезнь Педжета;

другие редкие типы рака;

новообразования из меланоцитов;

невус;

меланома.

261. Гистологическая дифференцировка

G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированный рак.

262. Предраковые состояния

262.1. Состояния, спорадически связанные с плоскоклеточным раком полового члена:

кожный рог полового члена;

папулезный боуеноид полового члена.

262.2. Состояния с низким риском трансформации (до 30%) в инвазивный плоскоклеточный рак:

пенильная интраэпителиальная неоплазия (эритроплазия Queyrat, болезнь Bowen);

облитерирующий ксерозный баланит.

263. Диагностические мероприятия

Основные диагностические мероприятия:

физикальное обследование: регистрируются размеры, количество, локализация опухоли, тип (папиллярный, узловой, язвенный), прорастание в прилежащие структуры (подслизистую, кавернозные тела, губчатое тело, уретру), цвет и консистенция. Особенно тщательно проводится физикальное исследование паховых лимфоузлов. При наличии пальпируемых лимфоузлов регистрируются их размеры, сторона, количество, подвижность, отношение с прилежащими структурами, наличие лимфостаза;

биопсия опухоли (инцизионная, трепанобиопсия, соскоб либо эксцизионная);

биопсия увеличенного лимфоузла (аспирационная, трепанобиопсия 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, мочевины, билирубин, глюкоза). Перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются серореакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ;

КТ таза, органов брюшной полости, остеосцинтиграфия – в дополнение (табл. 102).

Таблица 102

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.

264. Общие принципы лечения

264.1. Лечение первичной опухоли полового члена.

264.1.1. Пенильная интраэпителиальная неоплазия (эритроплазия Queyrat). Проводится органосохраняющее лечение. На первом этапе выполняется циркумцизия. Могут применяться лазерное лечение (CO² или Nd:YAG лазер), криотерапия, электрокоагуляция, аппликации 5-флуороурациловой мази или местная эксцизия. Выбор метода зависит от предпочтений хирурга и имеющихся возможностей.

264.1.2. Рак полового члена Ta–1 G1–2.

Больным, которые гарантированно будут соблюдать сроки диспансерного наблюдения, проводится органосохраняющее лечение (лазерная терапия, местная экцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия). Перед проведением брахитерапии рекомендуется выполнение циркумцизии. Больным, которые не смогут соблюдать режим диспансерного наблюдения, показана резекция или ампутация полового члена.

264.1.3. Рак полового члена T1G3, T2 и более.

Стандартный метод лечения – хирургический. В зависимости от распространенности опухоли могут применяться резекция полового члена, ампутация полового члена (пенэктомия) либо эмаскуляция. Для обеспечения радикальности операции при резекции полового члена необходимо отступить от видимого или пальпируемого края опухоли не менее чем на 2 см с обязательным исследованием краев отсечения.

Органосохраняющее лечение (местная экцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия) может проводиться только у незначительной части больных, 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.

264.1.4. 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.

264.2. Тактика лечения при непальпируемых регионарных лимфоузлах.

Успех лечения рака полового члена определяется состоянием регионарных лимфатических узлов. При метастазировании в регионарные лимфоузлы лимфаденэктомия является эффективным методом лечения. Однако эта операция характеризуется высоким уровнем осложнений, что препятствуют ее профилактическому применению. Отбор больных для этой операции основан на оценке прогностических факторов в каждом конкретном случае.

264.2.1. При низком риске метастазов в регионарных лимфоузлах (pTis–pTaG1–2 или pT1G1) проводится диспансерное наблюдение. При невозможности соблюдения режима диспансеризации выполняется модифицированная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

264.2.2. При высоком риске метастазов (pT2 или G3) выполняется модифицированная или радикальная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

264.2.3. При умеренном риске метастазов в регионарных лимфоузлах (pT1G2) учитывается 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.

264.2.4. Радикальная паховая лимфаденэктомия ограничивается следующими анатомическими ориентирами: паховая связка, приводящая мышца бедра, портняжная мышца, бедренная вена и артерия (дно операционного поля). При выполнении операции необходимо помнить, что сохранение подкожной клетчатки на кожных лоскутах снижает риск некроза кожи краев послеоперационной раны; сохранение большой подкожной вены может способствовать уменьшению послеоперационного отека ноги; применение антикоагулянтов во время и после операции предотвращает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Для профилактики аррозивных кровотечений перед зашиванием раны бедренные сосуды необходимо укрыть портняжной мышцей.

264.2.5. Модифицированная паховая лимфаденэктомия отличается от радикальной уменьшением латеральной и нижней границ диссекции на 2 см, а также сохранением большой подкожной вены. Эти отличия позволяют снизить количество осложнений операции.

264.3. Лечение при пальпируемых регионарных лимфоузлах.

При первичном обращении примерно у половины больных с пальпируемыми паховыми лимфоузлами увеличение лимфоузлов происходит из-за реактивных воспалительных изменений. Если увеличение лимфоузлов происходит в течение периода наблюдения после лечения первичного очага, то практически у 100% больных выявляется их метастатическое поражение. Таким образом, состояние незначительно увеличенных паховых лимфоузлов целесообразно оценивать через 3–6 недель после операции по поводу первичного очага.

Стандартом лечения больных с пальпируемыми лимфоузлами и позитивными результатами биопсии увеличенных лимфоузлов является радикальная паховая лимфаденэктомия. При обнаружении двух и более пораженных лимфоузлов или прорастании метастатической опухоли 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 сначала выполняется модифицированная лимфаденэктомия (см. лечение при непальпируемых регионарных лимфоузлах).

Больным с фиксированными конгломератами паховых лимфоузлов или с метастазами в тазовых лимфоузлах (по данным УЗИ, КТ или МРТ) показана индукционная химиотерапия либо предоперационная лучевая терапия, а при достижении частичного или полного эффекта – радикальная пахово-подвздошная лимфаденэктомия. В качестве неоадьювантной терапии показано 3–4 четыре курса цисплатина и флуороурацила. Предоперационная лучевая терапия увеличивает риск послеоперационных осложнений.

При появлении пальпируемых лимфоузлов в ходе диспансерного наблюдения возможны два варианта лечения:

двусторонняя радикальная паховая лимфаденэктомия;

или радикальная паховая лимфаденэктомия только на стороне развившихся метастазов (при длительном сроке предшествующей ремиссии).

Адьювантная химиотерапия рекомендуется при наличии двух и более пораженных лимфоузлов или при прорастании метастатической опухоли капсулы лимфоузла. В адьювантном режиме проводятся 2–4 курса цисплатина и флуороурацила или 12-недельный курс винкристина, метотрексата и блеомицина (VBM).

При наличии у больного первичной опухоли и регионарных метастазов хирургическое лечение обеих локализаций проводится одновременно. У больных 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.

264.4. Лечение больных с отдаленными метастазами.

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 больного.

264.5. Схемы полихимиотерапии:

264.5.1. Цисплатин + флуороурацил:

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

флуороурацил 750–1000 мг/м² внутривенно в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение четырех дней (1–4-й включительно).

Повторные курсы каждые 3–4 недели.

264.5.2. Цисплатин + блеомицин + метотрексат:

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

блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни;

метотрексат 25 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Следующий курс – через 21 день.

264.5.3. 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.

264.6. Прогноз. Основным прогностическим фактором при раке полового члена является состояние регионарных лимфоузлов. Прогноз также зависит от 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.

265. Наблюдение, сроки и объем обследования

В связи с наружной локализацией полового члена и паховых лимфоузлов диспансерное наблюдение основывается на осмотре и физикальном исследовании. Дополнительные методы исследования (УЗИ, рентгенография легких, остеосцинтиграфия и КТ) используются по показаниям. Наблюдение проводится с учетом распространенности процесса и проведенного лечения (табл. 103).

Таблица 103

Схема диспансерного наблюдения при раке полового члена						
Уровень поражения	Лечение	Интервал после лечения			Обследования	
		Год 1 и 2	Год 3	Год 4 и 5	Обязательные	Дополнительные
Первичная опухоль	Органосохраняющее	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	Физикальное	Цитология или биопсия в неясных случаях
	Органоуносящее	4 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Физикальное	
Регионарные лимфоузлы	Наблюдение	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	Физикальное	Цитология или биопсия в неясных случаях
	Лимфаденэктомия	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Физикальное УЗИ брюшной полости, таза ¹ , рентгенография грудной клетки ²	Остеосцинтиграфия, КТ таза

Примечания:

¹ В случаях обнаружения метастазов в лимфатических узлах после лимфаденэктомии.

² Рентгенография грудной клетки выполняется через 6 месяцев на первом году наблюдения, далее – 1 раз в год.

ГЛАВА 30

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61)

В последние десять лет в Республике Беларусь наблюдается значительный рост числа ежегодно регистрируемых случаев рака предстательной железы. Если в 2001 г. было зарегистрировано 1202 случая, то в 2010 г. – 2899, то есть количество заболевших выросло в 2,4 раза.

В 2010 г. у 103 больных (3,6%) была установлена I стадия заболевания, у 1008 (34,8%) – II, у 1219 (42,0%) – III, у 527 (18,2%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости мужского населения республики составил $64,3^{0}/_{0000}$, стандартизованный – $46,3^{0}/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 10 895 мужчин, болезненность – $241,7^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 908 больных, грубый интенсивный показатель смертности – $20,1^{0}/_{0000}$, стандартизованный – $14,1^{0}/_{0000}$.

Одногодичная летальность – 11,3%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,31.

266. Гистологическая классификация

Различают следующие гистологические формы злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

- аденокарцинома (обычная, никак иначе не определенная);
- особые варианты аденокарциномы и другие раки:
- аденокарцинома простатических протоков;
- муцинозная (слизистая) аденокарцинома;
- перстневидно-клеточный рак;
- аденосквамозный рак;
- плоскоклеточный рак¹;
- базалоидный и аденоидный кистозный рак¹;
- переходно-клеточный рак¹;
- мелкоклеточный рак;
- саркоматозный рак;
- лимфоэпителиальный рак¹;
- недифференцированный рак.

Примечание:

¹ В данном руководстве стандарты лечения этих типов рака не оговариваются.

Типичная аденокарцинома – наиболее распространенный тип рака предстательной железы (далее – РПЖ). На ее долю приходится более 95% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее

рассмотрение касается только аденокарциномы и ее вариантов, кроме отмеченных к классификации знаком (!).

267. Гистопатологическая дифференцировка

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна включать определение степени злокачественности.

По рекомендации комитета по классификациям Международного противоракового союза в настоящее время стандартной считается система морфологической оценки степени злокачественности по Глисон (1977). Система Глисона предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы от наиболее зрелых ацинарных (тип 1) до недифференцированных солидных (тип 5). Оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем арифметического сложения двух наиболее часто встречающихся вариантов строения в исследуемом материале. Суммарный показатель (сумма Глисона, Gleason score) оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком.

Приблизительное соответствие между показателем суммы Глисона и степенью дифференцировки РПЖ:

- Gleason score 2–4 – высокая степень дифференцировки (G1);
- Gleason score 5–6 – умеренная степень дифференцировки (G2);
- Gleason score 7–10 – низкая степень дифференцировки (G3–4).

268. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификация применима только для аденокарциномы и ее вариантов, перечисленных выше (!). Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

268.1. Т – первичная опухоль:

- Тх – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Т0 – первичная опухоль не определяется;
- Т1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами;
- Т1а – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани;
- Т1б – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани;
- Т1с – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (например, производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена);
- Т2 – опухоль находится в пределах предстательной железы¹;
- Т2а – опухоль поражает половину одной доли или меньше;
- Т2б – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли;
- Т2с – опухоль поражает обе доли предстательной железы;
- Т3 – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы²;
- Т3а – экстракапсулярное распространение (унилатеральное или билатеральное), включая микроскопические поражения шейки мочевого пузыря;
- Т3б – опухоль распространяется на семенной пузырек (-ки);

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (но не на семенные пузырьки): наружный сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенки таза.

Примечания:

¹ Опухоль, обнаруженная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях железы, но не пальпируемая или достоверно не визуализируемая, классифицируется как T1c.

² Инвазия опухоли верушки (апикальной части) или капсулы предстательной железы (но не за ее пределы) классифицируется как T2, а не T3.

268.2. 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.

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.

268.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – поражение неререгионарных лимфоузлов.

M1b – поражение костей;

M1c – другие локализации отдаленных метастазов³.

Примечание:

³ Если имеется более чем одна локализация метастазов, должна использоваться более распространенная стадия. Наиболее распространенной является категория pM1c.

268.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории T. Метастаз в лимфоузле не более 0,2 см должен обозначаться как pN1mi.

268.5. В зависимости от сочетания критериев T, N и M определяется стадия заболевания (табл. 104):

Таблица 104

Стадия I	T1, T2a	N0	M0
Стадия II	T2b, T2c	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1

268.6. Резюме (табл. 105):

Таблица 105

Предстательная железа	
T1	Непальпируемая, не визуализируемая
T1a	≤ 5%
T1b	> 5%
T1c	Игольная биопсия
T2	Ограничена предстательной железой
T2a	≤ Половины одной доли
T2b	> Половины одной доли
T2c	Обе доли
T3	Прорастает через капсулу предстательной железы
T3a	За пределы капсулы
T3b	Семенной пузырек (-и)
T4	Несмещаемая опухоль или распространяемая на наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенку таза
N1	Регионарный лимфатический узел (-ы)
M1a	Нерегионарный лимфатический узел (-ы)
M1b	Кость (-и)
M1c	Другая (-ие) локализация (-и)

268.7. Группировка по прогнозу (табл. 106):

Таблица 106

Группа I	T1a-c	N0	M0	ПСА < 10	Сумма Глисона ≤ 6
	T2a	N0	M0	ПСА < 10	Сумма Глисона ≤ 6
Группа IIA	T1a-c	N0	M0	ПСА < 20	Сумма Глисона 7
	T1a-c	N0	M0	ПСА ≥ 10 < 20	Сумма Глисона ≤ 6
Группа IIB	T2a, b	N0	M0	ПСА < 20	Сумма Глисона ≤ 7
	T2c	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
	T1-2	N0	M0	ПСА ≥ 20	Любая сумма Глисона
Группа III	T1-2	N0	M0	Любой ПСА	Сумма Глисона ≥ 8
	T3a, b	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
Группа IV	T4	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая T	N1	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая T	Любая N	M1	Любой ПСА ⁵	Любая сумма Глисона

Примечание:

⁵ Если ПСА не доступен, группировку следует проводить по категории T и доступному показателю. Если недоступны ни ПСА, ни сумма Глисона, и группировка по прогнозу невозможна, следует пользоваться группировкой по стадиям.

269. Диагностические мероприятия

269.1. Лабораторные показатели:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза).

269.2. Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА).

ПСА – гликопротеин с протеазной активностью, секретируемый эпителием предстательной железы в семенную жидкость, где он участвует в разжижении спермы и способствует подвижности сперматозоидов. По сравнению с другими методами (пальцевое исследование, ТрУЗИ) ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ.

Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволяет 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. Сейчас следует ориентироваться на уровень 4 нг/мл.

Уровень ПСА может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), острый простатит, клинически выраженное обострение 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 на ПСА. Во избежание ложных значений ПСА после ТУРП или биопсии предстательной железы исследование рекомендуется выполнять не ранее чем через 4 недели.

Для снижения количества ложноположительных значений ПСА при небольшой степени его повышения (4–10 нг/мл) могут применяться следующие модификации ПСА:

- плотность;
- возраст-специфический уровень;
- молекулярные формы;
- скорость прироста;
- время удвоения.

Начальный уровень ПСА – важный параметр для оценки степени распространенности опухоли. Исходя из этого избегать назначения гормонального лечения стабильным больным РПЖ до измерения у них уровня ПСА. Известно, что уровень ПСА более 100 нг/мл почти однозначно указывает на наличие у больного отдаленных метастазов, и наоборот, метастазы выявляются крайне редко при высоко- и умеренно дифференцированных опухолях и ПСА менее 20 нг/мл.

269.3. Пальцевое ректальное исследование.

Пальцевое ректальное исследование играет важную роль в диагностике РПЖ и является обязательным при подозрении на РПЖ. При клинически локализованном заболевании при пальцевом ректальном исследовании определяется один или несколько ограниченных плотных узловых образований. Плотные очаги могут располагаться в одной или обеих долях. В запущенных случаях в области предстательной железы определяется неподвижная опухоль каменистой плотности, суживающая просвет прямой кишки. При выполнении пальцевого ректального исследования необходимо отметить локализацию опухоли и ее распространенность (поражение одной, обеих долей, выход за капсулу,

инвазия семенных пузырьков, распространение на прямую кишку или стенку таза) с фиксацией находок в медицинской документации.

269.4. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ).

Классическая картина РПЖ при ТрУЗИ – наличие гипэхогенного узла или зоны в периферическом отделе предстательной железы. Однако значительная часть опухолей может быть изоэхогенной и неотличимой 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.

269.5. Биопсия предстательной железы с морфологическим исследованием биоптата.

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы либо из пальпируемого узла, либо как минимум из 6–10 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия). Показаниями к биопсии предстательной железы служат повышение уровня ПСА и/или подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании. Противопоказания к выполнению биопсии – 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 (повышенный уровень ПСА; патология при пальцевом исследовании; наличие атипичской мелкоацинарной пролиферации (ASAP) в предшествующих биоптатах) рекомендуется проведение второй серии мультифокальной систематической биопсии или сатурационной биопсии. Риск осложнений после мультифокальной биопсии может быть снижен при использовании 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. Материал для гистологического исследования может быть получен при ТУРП.

Болевые ощущения при проведении систематической биопсии под контролем ТрУЗИ могут быть значительно уменьшены при применении трансректальной инфльтрации зон сосудисто-нервных пучков под контролем ТрУЗИ. Для анестезии используется 5–10 мл 1% раствора лидокаина с каждой стороны.

При гистологическом исследовании полученного при систематической биопсии материала необходимо отметить наличие простатической интраэпителиальной неоплазии, атипичской мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) или рака в препарате. В случае выявления аденокарциномы морфолог должен отразить в заключении следующие показатели, имеющие важное прогностическое значение:

- первичный и вторичный показатели Глисона, сумму Глисона;
- количество столбиков ткани с опухолью из всех предоставленных;

длину опухоли в каждом столбике ткани и/или процент опухоли в каждом столбике ткани.

269.6. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика.

Применяются для диагностики метастазов (в костях, легких, печени, регионарных и нерегионарных лимфоузлах). При наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (сТ3–4), уровне ПСА > 20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7 показано выполнение остеосцинтиграфии и рентгенологического исследования зон накопления изотопа. Для оценки состояния регионарных лимфоузлов выполняется КТ либо МРТ таза. Риск выявления регионарных метастазов минимален при клинически локализованном РПЖ (сТ1–2), уровне ПСА < 10 нг/мл и сумме Глисона < 7. Для определения местной распространенности первичной опухоли у пациентов промежуточного и высокого рисков (ПСА ≥ 10 нг/мл, или сумма Глисона ≥ 7 , или сТ2b–сТ4) предпочтительно использование МРТ.

269.7. Тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ) может быть выполнена открытым способом либо лапароскопически. Тазовая ЛАЭ – «золотой стандарт» диагностики состояния тазовых лимфоузлов. Эта операция показана перед проведением радикального хирургического лечения и может выполняться перед проведением лучевой терапии РПЖ. При уровне ПСА < 10 нг/мл, клинической степени местного распространения Т2а и менее и сумме Глисона < 7 тазовая ЛАЭ может не выполняться. Расширение объема лимфодиссекции за счет удаления лимфоузлов по ходу внутренней подвздошной артерии позволяет повысить точность диагностики метастазов. Тщательная лимфодиссекция может играть роль не только в диагностике РПЖ, но и повышать радикальность оперативного лечения.

270. Стадирование

270.1. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование с выполнением пальцевого ректального исследования;

определение уровня ПСА в крови до применения любых методов лечения;

биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием биоптата;

ТрУЗИ (при выполнении систематической биопсии);

общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, щелочная фосфатаза), общий анализ мочи;

рентгенография органов грудной клетки;

КТ либо МРТ таза (при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл, клинической степени местного распространения \geq Т2b или сумме Глисона ≥ 7 , отсутствии отдаленных метастазов и планируемом радикальном лечении)¹;

Примечание:

¹ Наиболее ценным методом предсказания патологической стадии опухоли является комбинация уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени местной распространенности (сТ).

Клиническая степень местной распространенности (Т) устанавливается на основании данных тщательного пальцевого ректального исследования с учетом данных ТрУЗИ. У пациентов промежуточного и высокого рисков (ПСА ≥ 10 нг/мл, или сумма Глисона ≥ 7 , или сТ2b–сТ4) предпочтительно использование МРТ.

остеосцинтиграфия (при наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (сТ3–4), уровне ПСА > 20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7);

УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и/или нарушении функции почек);

перед проведением хирургического лечения дополнительно определяется глюкоза крови, группа крови и резус-фактор, проводится серореакция на сифилис, ЭКГ.

270.2. Дополнительные исследования:

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (по показаниям);

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (перед операциями со вскрытием мочевых путей);

рентгенологическое обследование костей таза, позвоночника (по показаниям).

Оценка состояния регионарных лимфатических узлов (N) проводится у больных РПЖ без отдаленных метастазов перед радикальным лечением (радикальная простатэктомия, лучевая терапия). Наиболее точный метод оценки состояния регионарных лимфатических узлов – тазовая лимфаденэктомия.

Для оценки категории M используется остеосцинтиграфия, при необходимости – другие рентгенологические методы.

271. Лечение клинически локализованного РПЖ (сТ1–2 N0 M0)

Возможные варианты лечения локализованного РПЖ:

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия; брахитерапия;

комбинация лучевой и гормональной терапии;

активное наблюдение (отсроченное лечение);

гормонотерапия.

Радикальные методы лечения РПЖ – радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе.

271.1. Активное наблюдение (отсроченное лечение) основано на нескольких положениях:

часто больные РПЖ – лица пожилого возраста, имеющие серьезные сопутствующие заболевания;

РПЖ зачастую прогрессирует медленно, и требуются годы, чтобы рак привел к значимым симптомам.

Наблюдение может быть показано в следующих случаях:

опухоль диагностируется в результате гистологического исследования препарата после ТУРП или открытой аденомэктомии по поводу ДГПЖ, а объем опухоли не превышает 5% от объема удаленной ткани (Т1a N0–X M0). Такая опухоль, если она высоко- или умеренно дифференцированная, с высокой вероятностью является клинически «незначимой». Молодым больным (ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет) показано дообследование для исключения более распространенной опухоли: определение ПСА (не ранее, чем через 4 недели после ТУРП), ТрУЗИ, систематическая биопсия остатков железы по показаниям;

при сумме Глисона от 2 до 4 у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет при отсутствии или минимальной выраженности местных симптомов (Т1b–2 N0–X M0).

271.2. Радикальная простатэктомия – основной вид лечения больных опухолями T1b–2 N0 M0, ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к операции. Операция также показана молодым больным РПЖ в стадии T1a N0 M0 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. В ходе операции выполняется тазовая лимфаденэктомия, которая включает удаление лимфоузлов кзади от наружных подвздошных артерий по ходу наружных подвздошных вен, внутренних подвздошных артерий и из запирающей ямки. Удаление лимфоузлов по ходу и латеральнее наружной подвздошной артерии не рекомендуется, поскольку повышает риск осложнений. При низком риске обнаружения метастазов можно ограничить лимфодиссекцию удалением лимфоузлов из запирающей ямки. Тщательная лимфодиссекция играет роль не только в диагностике РПЖ, но и повышает радикальность оперативного лечения.

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 ухудшить онкологические результаты операции, поэтому тщательный отбор больных для нервосберегающей простатэктомии имеет большое значение. Больные низкодифференцированными опухолями (сумма Глисона ≥ 7), распространением опухоли апикально, интраоперационно пальпируемой опухолью или высокой вероятностью экстракапсулярного распространения опухоли (> T1c, сумма Глисона ≥ 7 , ПСА > 10 нг/мл) не являются кандидатами для нервосберегающей радикальной простатэктомии. У больных с опухолью в клинической стадии T2a может быть сохранен контралатеральный сосудисто-нервный пучок (односторонняя нервосберегающая радикальная простатэктомия). После нервосберегающих операций назначение ранней терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, тадалафил) или интракавернозные инъекции простагландина E1 способствуют сохранению эректильной функции.

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.

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

271.3. Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адьювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр может быть показана при наличии опухоли по краю резекции, прорастанию 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 после возникновения «биохимического рецидива» до достижения уровня ПСА 0,5–1,0 нг/мл.

271.4. Дистанционная лучевая терапия.

Проводится пациентам с противопоказаниями к хирургическому лечению и тем, кто отказывается от операции. Тактика лечения различается в зависимости от принадлежности пациента к той или иной прогностической группе.

271.4.1. Локализованный РПЖ с благоприятным прогнозом (стадия T1–T2a N0 M0, сумма Глисона < 7 и ПСА < 10 нг/мл). При лечении больных с благоприятным прогнозом рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с использованием конформной техники до СОД 70–74 Гр. Облучение лимфоузлов таза или проведение неoadъювантной или адъювантной гормонотерапии не показано.

271.4.2. Локализованный РПЖ с промежуточным прогнозом (стадия T2b, или сумма Глисона 7, или ПСА 10–20 нг/мл). Увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения больных с промежуточным прогнозом. При подведении более низких доз этим больным показано проведение неoadъювантной, сопутствующей и кратковременной (4–6 месяцев) адъювантной гормонотерапии.

271.4.3. Локализованный РПЖ с неблагоприятным прогнозом (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 больных с неблагоприятным прогнозом. Этим больным показано проведение неoadъювантной, сопутствующей и длительной (24–36 месяцев) адъювантной гормонотерапии.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии:

дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием конформной (3D) техники облучения. Проведение лечения на телегаммаустановках (1,25 МВ в условиях 2D планирования) допустимо только при отсутствии возможности проведения 3D конформной терапии;

стандартная доза облучения без использования конформной техники облучения РОД 1,8–2 Гр, СОД 65–70 Гр. В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки. Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем. Разметка: метки по краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре и барий в прямой кишке. Границы полей: верхняя – на 2 см выше предстательной железы; нижняя – нижний край седалищного бугра; передняя – между передней и средней третями лонной кости; задняя – середина прямой кишки; боковая – на 2 см латеральнее предстательной железы.

Противопоказания к лучевой терапии следующие: наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У больных, подвергшихся ТРУП, лучевая терапия не должна начинаться ранее, чем через 4 недели после операции.

271.5. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Гормональная терапия в течение трех месяцев до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы, купированию местных симптомов РПЖ и снижению частоты постлучевых осложнений.

Сочетание дистанционной лучевой терапии с кратковременной (4–6 месяцев) адъювантной гормонотерапией показано больным с клинически локали-

зованным РПЖ и промежуточным прогнозом, если не используются высокие дозы лучевой терапии (76–80 Гр). Длительное (до 36 месяцев) адъювантное гормональное лечение показано при локализованном РПЖ с неблагоприятным прогнозом, поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости.

В этих случаях может использоваться фармакологическая кастрация, монотерапия антиандрогенами (бикалутамид 150 мг/сут., ципротерона ацетат 300 мг в неделю внутримышечно или 200 мг/сут. внутрь) или хирургическая кастрация.

271.6. 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–T2c, или меньшие стадии с суммой Глисона 8–10, или ПСА > 20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии: ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, наличие большого или плохо заживающего дефекта (предпузыря) после ТУРП, нарушение коагуляции, большой объем предстательной железы (более 50 см³). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS > 20), снижении объемной скорости мочеиспускания ($Q_{\max} < 10$ мл/с) или количестве остаточной мочи > 200 мл проведение брахитерапии сопряжено с высокой частотой осложнений.

При 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, доза за фракцию 8,5 Гр, неомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках – до 30%.

271.7. Гормонотерапия.

Может проводиться у больных локализованным РПЖ T1–2 с выраженными симптомами, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний.

272. Лечение местно-распространенного РПЖ и РПЖ с поражением регионарных лимфоузлов

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы, – T3–4 N0 M0 или T1–4 N1 M0. Варианты лечения местно-распространенного РПЖ являются:

комбинация лучевой и гормональной терапии;

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± адъювантная гормональная терапия;

гормонотерапия.

272.1. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

У больных 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. Гормональная терапия в течение 3 месяцев до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы, купированию местных симптомов РПЖ и снижению частоты постлучевых осложнений.

Рекомендуется использование конформного (3D) облучения, при котором СОД может быть в 76–80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 44 Гр показано при наличии метастазов в лимфатических узлах (N1).

Проведение лечения на телегаммаустановках (1,25 МВ) допустимо только при отсутствии возможности проведения 3D конформной терапии. Дистанционная лучевая терапия без использования конформной техники проводится на предстательную железу до СОД 70 Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах после подведения дозы 44 Гр на таз облучение продолжается с уменьшенных полей на предстательную железу.

272.2. Радикальная простатэктомия.

При местно-распространенном РПЖ может применяться у компенсированных больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет при высокой вероятности радикального удаления рака. Критериями отбора для оперативного лечения могут служить предполагаемая односторонняя ограниченная инвазия капсулы предстательной железы (Т3а). Как часть мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных больных с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах.

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

272.3. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии может быть показана при обнаружении по данным гистологического исследования удаленного препарата инвазии опухоли за пределы капсулы (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) при условии низкого уровня ПСА (менее 0,1 нг/мл) через 1 месяц после операции. Лучевая терапия проводится в суммарной дозе 60 Гр в условиях 3D планирования после нормализации мочеиспускания. Альтернативой может быть дистанционная лучевая терапия в СОД 64–66 Гр после возникновения биохимического рецидива (обусловленного предположительно местным рецидивом, см. далее) до достижения уровня ПСА 0,5–1,0 нг/мл.

272.4. Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии может быть показана в случаях поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) либо нерадикальности операции и агрессивном опухолевом процессе. Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. При микроскопическом поражении лимфоузлов и высокой вероятности радикального излечения проведение гормонального лечения может быть отложено до появления рецидива заболевания.

272.5. Гормонотерапия в самостоятельном виде проводится у больных 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 лимфоузлов.

272.6. Паллиативное облучение таза.

При распространенных опухолях большого объема, сопровождающихся выраженной симптоматикой, может использоваться паллиативная дистанци-

онная лучевая терапия. Цель лучевой терапии в этих случаях – уменьшить дизурические расстройства и боли, купировать макрогематурии. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз. Положение: на спине. Границы полей: верхняя – середина крестцово-подвздошного сочленения; нижняя – нижний край седалищной кости; боковая – на 1 см кнаружи от тазового кольца. Рекомендуемая доза: РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

273. Лечение РПЖ с отдаленными метастазами

Начало гормональной терапии сразу после выявления метастатического РПЖ по сравнению с началом лечения при возникновении симптомов прогрессирования приводит к отдалению прогрессирования рака и снижению частоты связанных с ним осложнений. Увеличение выживаемости не столь существенно (на 3–4 месяца). Тем не менее, большинству больных проводят гормональное лечение сразу после установления диагноза. Отсроченная гормонотерапия применяется у отдельных больных без симптомов РПЖ при ответственном поведении больного и условии обеспечения тщательного наблюдения.

Стандартный метод лечения распространенного РПЖ – хирургическая или фармакологическая кастрация.

273.1. Хирургическая кастрация.

Преимущества метода – быстрое снижение уровня тестостерона в крови, низкая стоимость лечения (хотя часть пациентов предпочитает медикаментозные методы кастрации в силу психологических причин). Побочные эффекты кастрации – снижение либидо и потенции, общая слабость, утомляемость, анемия, потеря мышечной силы, остеопороз, иногда приводящий к патологическим переломам, приливы и гинекомастия (табл. 107).

Таблица 107

Побочные эффекты гормонотерапии	Лечение / профилактика
Потеря либидо	Нет
Эректильная дисфункция	Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, интракавернозные инъекции, вакуумные приспособления
Приливы	Диэтилстильбэстрол, ципротерона ацетат, клонидин
Гинекомастия с болями или без	Профилактическое облучение грудных желез в СОД 9–12 Гр за 1–3 фракции, мастэктомия, тамоксифен, ингибиторы ароматазы
Ожирение	Физическая активность, упражнения
Уменьшение мышечной массы	Физическая активность, упражнения
Анемия	Эритропоэтин
Снижение минеральной плотности костной ткани	Физическая активность, упражнения, добавки кальция (500 мг в день), витамин D (400 МЕ в день), бисфосфанаты
Снижение когнитивной функции	Нет

273.2. 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.

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. Недостаток лечения – его высокая стоимость.

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 их прием в течение первых 2–4 недель лечения. Поскольку антиандрогены снижают, но полностью не устраняют риск синдрома «вспышки», у больных с высоким риском компрессии спинного мозга следует использовать хирургическую кастрацию.

Препараты для медикаментозной (фармакологической) кастрации:

гозерелин 3,6 мг 1 раз в 4 недели;

трипторелин 3,75 мг 1 раз в 4 недели;

лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 4 недели или 11,25 мг 1 раз в 12 недель.

273.3. Комбинированная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада).

Комбинированная блокада андрогенов – сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с применением антиандрогенов.

Использование длительной комбинированной блокады андрогенов с применением стероидных антиандрогенов (ципротерона ацетат) не показано, поскольку приводит к ухудшению показателей выживаемости.

Проведение комбинированной блокады андрогенов с применением нестероидных антиандрогенов (флутамид 750 мг/сут., бикалутамид 50 мг/сут.) в целом не рекомендуется, поскольку обеспечивает незначительное преимущество в выживаемости при увеличении частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

Показания к комбинированной блокаде андрогенов:

профилактика феномена вспышки при лечении аналогами ЛГРГ (см. выше);

на начальном этапе гормонотерапии (в течение первых 3–4 месяцев) у больных распространенным РПЖ с выраженной симптоматикой, обусловленной опухолью, высокими уровнями ПСА и щелочной фосфатазы. Показано, что комбинированная блокада андрогенов приводит к более выраженному и быстрому влиянию на симптомы РПЖ и маркеры;

рост ПСА у бессимптомного больного на фоне хирургической / медикаментозной кастрации (гормонотерапия 2-й линии).

273.4. Интермиттирующая гормональная терапия.

Интермиттирующая гормональная терапия – альтернатива непрерывной терапии у информированных пациентов, готовых строго выполнять предписанное лечение. Интермиттирующая гормонотерапия не менее эффективна, чем непрерывная, однако 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 6–9 месяцев 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 месяцев, 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 10–15 нг/мл (у пациентов с метастазами) либо 4 нг/мл (у пациентов с биохимическим рецидивом). Продолжительность гормонотерапии – не менее 3–6 месяцев. При сохранении положительного клинического эффекта и снижения уровня ПСА менее 4 (0,5) нг/мл повторяется цикл отмены гормонотерапии (см. выше). При развитии гормонорезистентности назначается постоянная гормонотерапия.

274. Наблюдение за больными

274.1. 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 месяцев после лечения, затем каждые 6 месяцев (до 3 лет), 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 установить рост ПСА после радикальной простатэктомии (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах (интервал 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 осуществляться только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения 2-й линии (спасительная простатэктомия).

Метастазы могут быть выявлены при КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. У больных без симптомов прогрессирования эти исследования могут не проводиться до достижения уровня ПСА 30 нг/мл. При наличии болей в костях показано выполнение остеосцинтиграфии либо рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

274.2. Наблюдение при применении гормонального лечения.

Эффект лечения должен быть оценен через 3 месяца после начала гормонотерапии. Обследование должно включать физикальное, пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована, при этом учитывать симптоматику заболевания, факторы прогноза и используемого лечения.

У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 месяцев. 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 месяца. 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 отсутствия эффекта от лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

275. Диагностика и лечение рецидива РПЖ после радикального лечения

275.1. Рецидив после радикальной простатэктомии.

275.1.1. 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 не должен 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 трех последовательных анализах.

Вопрос, является ли биохимический рецидив после радикальной простатэктомии проявлением местного рецидива или метастазов, – весьма сложный, но влияющий на выбор метода лечения. Важные параметры для ответа – интервал между операцией и биохимическим рецидивом, прирост ПСА, время удвоения ПСА, патологическая стадия и сумма Глисона в препарате предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Критерии диагностики местного рецидива после радикальной простатэктомии:

- рецидив ПСА через > 3 лет после операции;
- время удвоения ПСА > 11 месяцев;
- сумма Глисона < 6;
- стадия pT2 N0, pTX R1.

Критерии диагностики системного прогрессирования после радикальной простатэктомии:

- рецидив ПСА через < 1 года после операции;
- время удвоения ПСА 4–6 месяцев;
- сумма Глисона 8–10;
- стадия pT3b, pTX N1.

275.1.2. Лечение.

Стандартного лечения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, лучевую терапию на область удаленной предстательной железы и гормональное лечение.

275.1.2.1. Местный рецидив.

Наилучшие результаты при лечении местного рецидива получены при дистанционной лучевой терапии на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД 64–66 Гр раньше, чем уровень ПСА достиг 0,5 нг/мл.

При отказе больного от облучения или противопоказаниях к нему больным с предположительно местным рецидивом рекомендуется проводить наблюдение, поскольку медиана времени до появления метастазов составляет около 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – около 5 лет.

275.1.2.2. Системное прогрессирование.

При росте ПСА, предположительно обусловленном системными метастазами, допустимо проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, бикалутамид 150 мг/сут., 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 больных с биохимическим рецидивом и длительным временем удвоения ПСА (> 6–9 месяцев).

275.2. Рецидив после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе.

275.2.1. Диагностика.

Если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22–33 месяца достигает минимальных значений (так называемый 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. По определению консенсуса RTOG–ASTRO биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира.

275.2.2. Лечение.

275.2.2.1. Местный рецидив.

Стандартного лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии также нет. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, гормональную терапию и хирургическое лечение 2-й линии (спасительная простатэктомия).

У тщательно отобранных больных с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы не ранее чем через 18 месяцев после окончания лучевой терапии, в сочетании с ростом уровня ПСА и отрицательными данными остеосцинтиграфии может выполняться так называемая спасительная простатэктомия (цистпростатэктомия). Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких операций. Лечение целесообразно проводить в центре, имеющем большой опыт выполнения радикальных простатэктомий.

Больным с местным рецидивом после дистанционной лучевой терапии (медленный рост ПСА у больного с благоприятным прогнозом), не являющимся кандидатами для хирургического лечения, рекомендуется проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

275.2.2.2. Системное прогрессирование.

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива после дистанционной лучевой терапии возможно проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, бикалутамид 150 мг/сут., 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).

276. Лечение гормонорезистентного РПЖ

У больных РПЖ, получающих паллиативное гормональное лечение, через различные промежутки времени наступает прогрессирование заболевания. Обычно за несколько месяцев до появления симптомов прогрессирования отмечается рост уровня ПСА. У таких больных может наблюдаться некоторая чувствительность к гормональному лечению 2-й линии (андроген-независимый РПЖ). При отсутствии чувствительности к гормонотерапии 2-й линии у больного диагностируется гормонорезистентный РПЖ.

276.1. Критерии диагностики гормонорезистентного 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 2 недель;

отмена антиандрогена в течение как минимум 4 недель или рост ПСА на фоне гормонотерапии 2-й линии;

прогрессирование костных или мягкотканых метастазов.

276.2. Оценка эффекта лечения при гормонорезистентном РПЖ.

Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного, которое сохраняется в течение 4–8 недель и более, является признаком эффективности лечения и увеличения выживаемости.

При наличии мягкотканых (измеряемых) метастазов критериями оценки эффекта лечения служат критерии ВОЗ (или RECIST).

У больных распространенным гормонорезистентным РПЖ с наличием симптомов эффекта лечения рекомендуется оценивать по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

276.3. Тактика лечения при андроген-независимом и гормонорезистентном РПЖ.

У бессимптомных больных лечение обычно начинают с относительно малотоксичных методов (гормональное лечение 2-й линии) с последующим назначением более агрессивных воздействий (химиотерапия, лучевая, паллиативная терапия) (рис. 7). При возникновении гормональной резистентности РПЖ у больных, получающих аналоги ЛГРГ, это лечение должно быть продолжено, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного. Больным с клиническими симптомами прогрессирования показано проведение цитотоксической химиотерапии.

276.3.1. Гормональное лечение 2-й линии.

В качестве гормонального лечения второй линии андрогенорезистентного РПЖ используется отмена, смена либо назначение антиандрогена, глюкокортикоидов, кетоконазола, тамоксифена или эстрамустина.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного, длительное время получавшего комбинированную блокаду андрогенов, показана отмена антиандрогена с последующим контролем динамики ПСА. Установлено, что эта мера может приводить к значительному снижению ПСА в течение в среднем 4 месяцев у 15–33% больных. Эффективность этого лечебного мероприятия оценивается через 4–6 недель.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного на фоне хирургической / медикаментозной кастрации, могут назначаться антиандрогены (бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат). Контроль уровня ПСА осуществляется через 4–6 недель.



Рис. 7. Тактика лечения при андроген-независимом и гормонорезистентном РПЖ

Кетоконазол – противогрибковый препарат, одним из эффектов которого является блокада синтеза стероидных гормонов в надпочечниках, что позволяет снизить выработку андрогенов. Препарат может назначаться одновременно с отменой антиандрогена, что приводит к более выраженному эффекту лечения (снижение ПСА и объективный эффект).

Препараты, используемые при гормонотерапии 2-й линии:

бикалутамид 150 мг внутрь 1 раз в сут.;

флутамид 250 мг внутрь 3 раза в сут.;

ципротерона ацетат 300 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели;

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.

276.3.2. Химиотерапия гормонорезистентного РПЖ.

Комбинация митоксантрона и преднизолона показала значительное превосходство по сравнению с поддерживающим лечением преднизолоном в отношении облегчения симптомов рака и улучшения качества жизни, но не выживаемости. Показание к проведению такого лечения – наличие у больного симптомов прогрессирования гормонорезистентного РПЖ.

В последующем было установлено, что схемы на основе доцетаксела приводят к увеличению медианы времени жизни у больных гормонорезистентным РПЖ в среднем на 2 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизолона, а также к более выраженному паллиативному эффекту.

Проведение химиотерапии доцетакселом возможно как у бессимптомных больных, так и у больных с клинической симптоматикой РПЖ. Потенциальные достоинства и недостатки этих подходов должны быть обсуждены с пациентом.

Перед началом проведения химиотерапии у больного должен отмечаться рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, а уровень маркера быть не мене 20 нг/мл.

Варианты терапии гормонорезистентного РПЖ:

преднизолон по 5–10 мг 2 раза в сутки внутрь утром и днем;

доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в течение 30 мин с пред- (дексаметазон 8 мг внутримышечно или внутрь за 13, 7 и 1 час до введения доцетаксела) и постмедикацией (дексаметазон 8 мг внутримышечно или внутрь 2 раза в сут. 2–3 для после 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, или до 10–12 курсов; митоксантрон 12 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин каждые 3 недели, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

эстрамустина фосфат по 280 мг внутрь 2 раза в день.

276.3.3. Паллиативная терапия гормонорезистентного РПЖ включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами, бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

276.3.3.1. Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом. Показана при наличии локализованных симптоматических костных метастазов.

276.3.3.2. Радиоактивный изотоп стронция-89 при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Данный препарат используется только у больных с метастатическим поражением костей без поражения висцеральных органов. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительным. Показан при наличии диффузных симптоматических костных метастазов, не подлежащих дистанционному облучению.

276.3.3.3. 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 3–4 недели у больных гормонорезистентным раком с костными метастазами снижает частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга).

276.4. Наблюдение при гормонорезистентном РПЖ.

Режим наблюдения при гормонорезистентном РПЖ устанавливается индивидуально. Контрольные осмотры для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии обычно производятся через 3–6 недель. При проведении химиотерапии оценка уровня ПСА, субъективных симптомов рака выполняется перед очередным курсом химиотерапии. Оценка динамики измеряемых метастазов проводится после каждых 2–3 курсов химиотерапии.

ГЛАВА 31

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

ЯИЧКА (С62)

В течение последних десяти лет в Беларуси раком яичка заболело 95–125 мужчин в год.

В 2010 г. в республике зарегистрировано 117 новых случаев заболевания раком яичка. У 62 больных (53,0%) установлена I стадия, у 33 (28,2%) – II, у 16 (13,7%) – III, у 3 (2,6%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости данной патологии составил $2,6^0/_{0000}$, стандартизованный – $2,2^0/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 1353 мужчины, больных раком яичка, болезненность – $30,0^0/_{0000}$.

В 2010 г. умер 21 больной, грубый интенсивный показатель смертности – $0,5^0/_{0000}$, а стандартизованный – $0,4^0/_{0000}$.

Одногодичная летальность – 5,0%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,18.

277. Гистологическая классификация

277.1. Герминогенные опухоли (95%).

277.1.1. Опухоли одного гистологического типа (60%):

семинома (40–50%);

сперматоцитная семинома;

эмбриональный рак;

опухоль желточного мешка (эмбриональный рак инфантильного типа; опухоль эндодермального синуса);

полиэмбриома;

хорионэпителиома;

тератома: зрелая, незрелая, со злокачественной трансформацией.

277.1.2. Опухоли более чем одного гистологического типа (40%):

эмбриональный рак и тератома (тератокарцинома);

хорионэпителиома и любые другие типы герминоклеточных опухолей;

другие комбинации.

277.2. Опухоли стромы полового тяжа (1–2%):

лейдигома;

злокачественная лейдигома;

сертолиома;

злокачественная сертолиома;

гранулезоклеточная опухоль;

текома /фиброма;
другие опухоли¹.

Примечание:

¹ В данном разделе рассматриваются вопросы диагностики и лечения только герминогенных опухолей яичка (категория 1.1).

278. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификация применяется только для герминогенных опухолей яичка. Обязательно должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее выделить морфологический тип опухоли. Гистопатологическая градация не применяется.

278.1. T – первичная опухоль.

Кроме категории pTis и pT4, когда орхифуникулэктомия не всегда необходима для стадирования процесса, распространенность опухоли устанавливается после орхифуникулэктомии (pT). В других случаях, если радикальная орхиэктомия не выполнялась, используется TX.

278.2. Регионарными лимфатическими узлами для яичка являются абдоминальные парааортальные, преаортальные, интераортакавальные, паракавальные, прекавальные, позадикавальные и позадиорральные 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.

N – регионарные лимфатические узлы:

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 или нескольких лимфатических узлах;

N2 – метастазы от 2 до 5 см в наибольшем измерении в одном или нескольких лимфатических узлах;

N3 – метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

278.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в нерегионарных лимфатических узлах или легких;

M1b – отдаленные метастазы других локализаций, кроме нерегионарных лимфоузлов и легких.

278.4. Патологическая классификация pTNM.

278.4.1. pT – первичная опухоль:

pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (если орхифуникулэктомия не производилась, применяется символ TX);

pT0 – первичная опухоль не определяется (например, гистологический рубец в яичке);

pTis – внутритубулярная герминоклеточная неоплазия (карцинома in situ);

pT1 – опухоль ограничена яичком и его придатком без признаков сосудистой / лимфатической инвазии, может прорасти в белочную, но не влагалищную оболочку;

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 инвазией;

pT4 – опухоль распространяется на мошонку с и без сосудистой / лимфатической инвазией.

278.4.2. pN – регионарные лимфатические узлы:

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

pN1 – метастазы до 2 см в наибольшем измерении не более чем в 5 лимфатических узлах;

pN2 – метастазы от 2 до 5 см, или до 2 см более чем в 5 лимфатических узлах, или опухоль распространяется за пределы пораженного лимфатического узла;

pN3 – метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

278.5. Опухолевые маркеры в сыворотке определяют сразу же после орхиэктомии, и если они повышены, необходимо серийно выполнять их определение после орхиэктомии с учетом периода нормального выведения АФП (период полувыведения – 7 дней) и ХГ (период полувыведения – 3 дня). Классификация S основана на самом низком показателе АФП и β-ХГТ после орхиэктомии. Уровень ЛДГ в сыворотке крови (но не уровни его полувыведения) является прогностическим показателем у пациентов с метастатическим заболеванием и применяется при стадировании.

Категория S – уровень опухолевых маркеров:

SX – нет данных об уровне маркеров или исследование не проводилось;

S0 – уровень сывороточных маркеров в норме;

S1 – лактатдегидрогеназа (ЛДГ) < 1,5 верхней границы нормы (N), бета-хорионический гонадотропин (β-ХГТ) < 5000 мМЕ/мл и альфа-фетопротеин (АФП) < 1000 МЕ/мл;

S2 – ЛДГ 1,5–10 N, или β-ХГТ 5000–50 000 мМЕ/мл, или АФП 1000–10 000 МЕ/мл;

S3 – ЛДГ > 10 N, или β-ХГТ > 50 000 мМЕ/мл, или АФП > 10 000 МЕ/мл.

278.6. Резюме (табл. 108):

Таблица 108

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 прорастает за пределы лимфоузла
N3	> 5 см	pN3	> 5 см
M1a	Нерегионарные лимфатические узлы или легкие		
M1b	Другие локализации		

278.7. Распределение по стадиям (табл. 109):

Таблица 109

Стадия	pT	N	M	S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Стадия I	pT1–4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2–4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/ТХ	N0	M0	S1–3
Стадия II	Любая pT/ТХ	N1–3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/ТХ	N1	M0	S0–1
Стадия IIB	Любая pT/ТХ	N2	M0	S0–1
Стадия IIC	Любая pT/ТХ	N3	M0	S0–1
Стадия III	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/ТХ	N1–3	M1a	S0–1
Стадия IIIB	Любая pT/ТХ	N1–3	M0	S2
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/ТХ	N1–3	M0	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1b	Любая S

279. Диагностические мероприятия

279.1. Клиническая картина и диагностика рака яичка.

Рак яичка, как правило, выявляется у молодых мужчин от 20 до 40 лет. Факторы риска – крипторхизм в анамнезе, синдром Клайнфельтера, рак яичка у родственников первой степени (отец или брат), наличие внутритубулярной карциномы яичка (ВПК) или бесплодие. При наличии факторов риска рекомендуется проведение скрининга рака яичка в форме регулярного самообследования.

У большинства больных первый симптом заболевания – 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. Молодым мужчинам с поражением забрюшинных, надключичных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, наличием опухоли забрюшинного пространства или средостения проводят физикальное исследование и УЗИ мошонки с определением маркеров рака яичка (АФП, β-ХГТ, ЛДГ).

279.2. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование (пальпация мошонки – наиболее важный момент в постановке диагноза);

опухолевые маркеры (АФП, β-ХГТ, ЛДГ) с оценкой их динамики после удаления первичной опухоли;

лабораторные исследования: общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, глюкоза, ионы K, Na, Cl), группа крови, резус-фактор, RW;

рентгенография органов грудной клетки;

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

279.3. По показаниям выполняются:

УЗИ мошонки (датчик 7,5 МГц), диафаноскопия мошонки (при нечетких клинических данных);

КТ/МРТ органов грудной клетки (при патологии, выявляемой на рентгенограмме легких или увеличенных забрюшинных лимфоузлах);

экскреторная урография (перед лучевой терапией или забрюшинной лимфаденэктомией);

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение;

МРТ (предпочтительнее) либо КТ головного мозга (при наличии неврологической симптоматики поражения головного мозга).

279.4. Чрескожная либо открытая биопсия яичка мошоночным доступом до начала всех видов лечения не выполняется и считается грубым нарушением стандартов лечения рака яичка. 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.

280. Начальное лечение больных опухолями яичка

280.1. Высокая орхиэктомия. Лечение большинства больных 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. Эта операция носит название «орхифуникулэктомия», или «высокая орхиэктомия».

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 и отсутствии явного метастатического процесса необходимо проследить за их динамикой после операции (обычно через 7 дней) с учетом времени их полувыведения (норма для АФП < 7 дней, β -ХГТ – < 3 дней) до их нормализации либо плато.

280.2. Органосохраняющие вмешательства – альтернатива орхофуникулэктомии при наличии синхронных билатеральных опухолей яичек, метасинхронной опухоли контралатерального яичка или опухоли единственного яичка и нормального уровня тестостерона.

Органосохраняющие вмешательства должны выполняться только в центрах, имеющих опыт проведения таких процедур. Если в резецированном яичке обнаружена внутрипротоковая карцинома (ВПК), то рекомендуется адъювантная лучевая терапия на оставшуюся часть яичка, как это делается при ВПК единственного яичка.

280.3. Химиотерапия по жизненным показаниям. Больным в тяжелом состоянии, обусловленном метастатическим процессом, при наличии клинической картины рака яичка, а также высоких уровней АФП или β -ХГТ показано начало химиотерапии по жизненным показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхофуникулэктомия выполняется по окончании химиотерапии.

280.4. Дальнейшее лечение. Дальнейший план лечения больных 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.

280.5. Резюме. Орхифуникулэктомия выполняется как первый этап лечения.

В случае тяжелого состояния больного, обусловленного обширным метастатическим процессом, при наличии типичной клинической картины с повышенными уровнями АФП и β -ХГТ показано немедленное начало химиотерапии, после завершения которой обязательна орхифуникулэктомия.

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 при синхронных / метасинхронных билатеральных опухолях яичка, опухоли единственного яичка с его удовлетворительной гормональной функцией, только в специализированных центрах.

281. 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: при семиноме – цитокератины (САМ 5,2), плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; при ВПК – плацентарная щелочная фосфатаза, c-kit; другие – хроматографин А (СgА), 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 (UICC);
- гистологический тип (ВОЗ);
- наличие клеток синцитиотрофобласта – при семиноме;
- в многокомпонентных опухолях описывается каждый компонент;
- наличие сосудистой инвазии;
- наличие внутрипротоковой карциномы яичка.

282. Диагностика и лечение внутрипротоковой карциномы

Внутрипротоковая карцинома (карцинома in situ, ВПК) – предраковое заболевание. У пациентов с ВПК кумулятивный риск развития герминогенного рака яичка в течение 7 лет составляет 70%. У 5% больных с герминогенным раком яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется ВПК, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии.

282.1. Диагностика ВПК. Пациентам с высоким риском обнаружения ВПК может выполняться биопсия контралатерального яичка (предпочтительно открытая). Биопсия яичка обычно проводится одновременно с орхофуникулэктомией. Биоптат для идентификации ВПК сохраняется в растворе Stieve's и Bouin's (не в формалине!). Показания к биопсии яичка:

- возраст моложе 40 лет;
- выраженная атрофия яичка (объем яичка < 12 мл);
- крипторхизм в анамнезе;
- нарушение сперматогенеза (показатель Джонсона 1–3).

282.2. Лечение ВПК.

282.2.1. ВПК контралатерального яичка или поражение единственного яичка после органосохраняющего лечения. Существуют три основные лечебные опции: орхофуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение. Орхофуникулэктомия и лучевая терапия позволяют излечить ВПК, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением ВПК и развитием опухоли яичка обычно длительный, больным, желающим завести детей, можно предложить наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.

Лучевая терапия в дозе 20 Гр (по 2 Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы ВПК. После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно нарушение функции клеток Лейдига. Всем больным со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.

282.2.2. Лечение ВПК у больных без явной опухоли яичка. ВПК может быть обнаружена случайно при биопсии яичка у больных без признаков рака яичка (бесплодие или внегонадная опухоль). При нормальном контралатеральном яичке стандартное лечение – орхофуникулэктомия, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности.

282.2.3. Лечение ВПК у больных, которым планируется проведение химиотерапии. Если больному с ВПК планируется проводить химиотерапию, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет ВПК у 2/3 таких больных. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее чем через 6 месяцев после завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков: количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии, и вероятность «пропустить» их будет высока. Больным с персистирующей ВПК после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

283. Лечение семиномы в I клинической стадии

283.1. Аджьювантная лучевая терапия – стандартное лечение после орхифуникулэктомии при семиноме клинической стадии. При этом в зону лучевого воздействия включают парааортальные, паракавальные и подвздошные лимфатические узлы на стороне расположения опухоли. Основным недостатком такого лечения – риск развития злокачественных опухолей, индуцированных облучением.

Используются четыре встречных (передние и задние) или два L-образных поля. Верхняя граница зоны облучения находится на уровне верхнего края Th11, нижняя – по нижнему краю запирающего отверстия. Латеральные

границы парааортального поля должны находиться на 1 см латеральнее поперечных отростков позвонков. Ширина полей – 8–10 см. В объем облучения включаются лимфатические узлы в области почечной ножки на одноименной стороне. Подвздошные поля – по ходу подвздошных сосудов. Ширина полей облучения – 6–8 см. Расстояние между раздельно используемыми парааортальным и подвздошным полями (0,5–1 см) зависит от вида излучения и антропометрических данных больного (рис. 8). Суммарная очаговая доза – 20 Гр (РОД 1,8–2 Гр). Блоками защищают головку бедра и контралатеральное яичко. Внутривенная урограмма важна для точного очерчивания такого поля.

Противопоказания к проведению лучевой терапии – подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе.

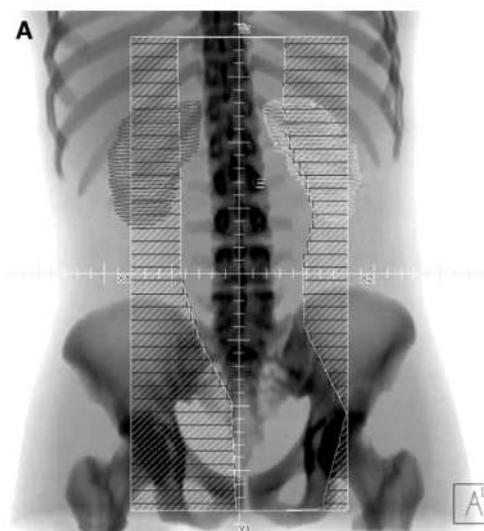


Рис. 8. Схема полей облучения при поражении левого яичка

283.2. Адьювантная химиотерапия – альтернатива лучевой терапии. Проведение одного курса монохимиотерапии карбоплатином АUC × 7 – это и есть адьювантная химиотерапия. В большом рандомизированном исследовании MRC/EORTC проведено сравнение эффективности адьювантной лучевой терапии и монотерапии карбоплатином АUC×7. При среднем сроке наблюдения 4 года различий в частоте рецидивов заболевания, времени до прогрессирования и выживаемости выявлено не было. Локализация рецидивов была различной в зависимости от типа лечения: в забрюшинном пространстве – чаще в группе карбоплатина; в тазовых лимфоузлах – чаще после лучевой терапии. Преимуществом карбоплатина в сравнении с лучевой терапией была меньшая продолжительность лечения и снижение частоты рака контралатерального яичка.

283.3. Динамическое наблюдение. Альтернативным подходом может быть наблюдение (выжидательная тактика), которое ранее было ограничено теми случаями, когда имелись противопоказания к лучевой терапии (подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе). По данным ретроспективного ме-

та-анализа, прогностическими факторами рецидива заболевания у больных, наблюдавшихся после удаления первичной опухоли, были размер опухоли яичка > 4 см (1) и инвазия опухоли rete testis (2). Метастазы развиваются преимущественно в забрюшинных или общих подвздошных лимфоузлах и могут диагностироваться через 10 и более лет, что диктует необходимость длительного наблюдения за больными. Однако учитывая тот факт, что рецидивы заболевания эффективно излечиваются с применением лучевой или химиотерапии, данная тактика может использоваться у ответственных больных с благоприятными прогностическими факторами (размер опухоли яичка < 4 см без инвазии опухоли rete testis) при условии обеспечения возможности длительного наблюдения за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ.

283.4. Резюме: лечение семиномы в I клинической стадии (pT1–4 N0 M0 S0) (рис. 9).

Стандартное лечение – адьювантная лучевая терапия в дозе 20 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных тазовых лимфоузлов.

Альтернатива лучевой терапии – 1 курс монохимиотерапии карбоплатином АUC × 7.

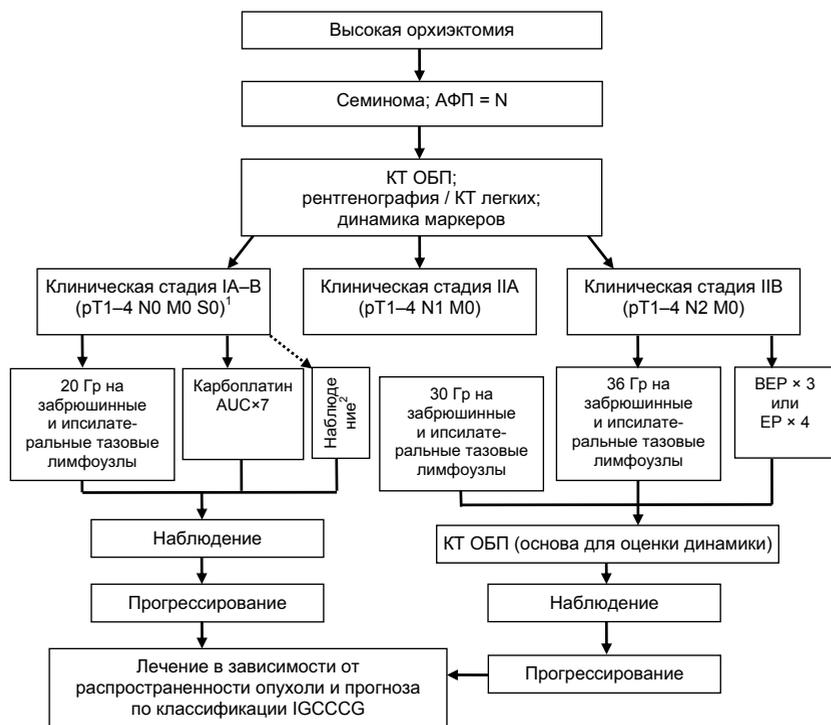


Рис. 9. Лечение семиномы I-II стадий

Примечания:

¹ При клинической стадии IS проводится дистанционная лучевая терапия на забрюшинные и ипсилатеральные тазовые лимфоузлы в СОД 30 Гр.

² У отдельных больных с противопоказаниями к лучевой терапии, либо отказавшихся от нее, либо у ответственных пациентов при возможности осуществления длительного наблюдения с размерами опухоли менее 4 см и отсутствием инвазии rete testis.

Наблюдение можно использовать у ответственных больных с благоприятными прогностическими факторами (размер опухоли яичка < 4 см без инвазии опухоли rete testis) при условии обеспечения возможности длительного наблюдения за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ.

284. Лечение семиномы в клинических стадиях IIA–B

284.1. Лучевая терапия. Стандарт лечения семиномы IIA–B стадии – лучевая терапия. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфоузлы (рис. 8). Верхней границей поля является верхняя замыкательная пластинка тела Th11, нижней – верхняя граница вертлужной впадины. При IIA стадии боковые границы облучения такие же, как и I стадии. При IIB стадии латеральные границы определяются индивидуально с отступлением от увеличенных лимфоузлов на 1,0–1,5 см. Расширение полей облучения на контралатеральные подвздошные и паховые лимфоузлы не показано. Внутривенная урограмма важна для точного очерчивания такого поля. Лучевая терапия проводится в режиме стандартного фракционирования (по 2 Гр 5 дней в неделю) до суммарной очаговой дозы 30 Гр при IIA стадии и 36 Гр при IIB стадии. Блоками защищают головку бедра. Для снижения риска повреждения рассеянной радиацией оставшегося яичка оно экранируется свинцовой пластиной.

Для оценки эффекта через 3 месяца после окончания лучевой терапии выполняется КТ брюшной полости и малого таза. Данные этого исследования – основа для дальнейшего наблюдения.

284.2. Химиотерапия. У пациентов с большими метастазами в лимфоузлах (N2), а также у лиц, отказывающихся от проведения лучевой терапии, есть альтернатива – 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР или 4 курса по схеме ЕР.

284.3. Резюме: лечение семиномы в клинических стадиях IIA–B (рис. 9).

284.3.1. Семинома в клинической стадии IIA (pT1–4 N1 M0). Стандарт – адьювантная лучевая терапия в дозе 30 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов.

284.3.2. Семинома в клинической стадии IIB (pT1–4 N2 M0). Стандарт – адьювантная лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов или курсы полихимиотерапии (4 × ЕР или 3 × ВЕР).

285. Лечение несеминомных опухолей в I клинической стадии

Выживаемость больных несеминомными герминогенными опухолями в I клинической стадии составляет 99% независимо от тактики лечения при условии правильного его проведения. Наличие сосудистой инвазии в первичной опухоли – наиболее важный неблагоприятный фактор прогноза. При сосудистой инвазии риск возврата болезни достигает 48% по сравнению с 14–22% при ее отсутствии. Поэтому выбор тактики лечения пациентов с I стадией основывается на этом.

285.1. Клиническая стадия IA–B (pT1–4 N0 M0 S0). Существуют три варианта тактики лечения после высокой орхиэктомии у больных несеминомным раком яичка в I клинической стадии.

285.1.1. Адьювантная химиотерапия. Стандартный метод лечения – 2 курса адьювантной химиотерапии по схеме ВЕР. При таком подходе безрецидивная и общая выживаемость составляет 97 и 99% соответственно. Недостатки адьювантной химиотерапии: ее токсичность, влияние на фертильность больного и потенциальный риск развития вторичных опухолей. Также необходимо учитывать риск развития поздних рецидивов вследствие роста тератомы и прогрессирования химиорезистентной опухоли.

285.1.2. Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НСЗЛАЭ) также стандартный метод и альтернатива 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 правая почечная артерия (краниально), правый мочеточник (латерально), латеральный край аорты (медiallyно), нижняя брыжеечная артерия, правые общая и наружная подвздошные артерии (дистально). При операции слева краниальная граница – левая почечная артерия, латеральная – левый мочеточник, медиальная – латеральный край нижней полой вены, дистальная – 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 была предложена с целью профилактики ретроградной эякуляции, однако риск этого осложнения после НСЗЛАЭ сохраняется (6–8%).

При обнаружении метастазов в удаленных лимфоузлах тактика аналогична таковой при лечении II стадии заболевания (проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР или наблюдение у отдельных больных).

285.1.3. Динамическое наблюдение. У больных с низким риском рецидива (без сосудистой инвазии, стадия IA, pT1c N0 M0 S0) может проводиться наблюдение, однако только при ответственном поведении больного и возможности длительного и частого мониторинга с применением КТ.

285.2. Клиническая стадия IS (pT1–4 N0 M0 S1–3). После удаления яичка с опухолью показано проведение повторных анализов крови больного на АФП и β -ХГТ с целью мониторинга динамики уровня маркеров в соответствии с их временем полувыведения для подтверждения факта их нормализации или сохранения повышенного уровня. Если уровень маркеров не нормализуется или растет, то у больного имеется резидуальная опухоль. До 87% больных имеют метастазы в забрюшинных лимфоузлах. В таких случаях проводится УЗИ контралатерального яичка, если оно не было выполнено ранее. Больным несеминомными раком яичка в клинической стадии IS проводят 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

285.3. Резюме (рис. 10).

285.3.1. Клиническая стадия IA–B (pT1–4 N0 M0 S0). Стандартное лечение – 2 курса химиотерапии по схеме ВЕР, альтернатива – НСЗЛАЭ.

При выявлении в забрюшинных лимфоузлах после забрюшинной ЛАЭ метастазов рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или наблюдение у отдельных больных).

У больных с IA стадией (pT1 N0 M0 S0) допустимо тщательное наблюдение при наличии высокой мотивации больного и обеспечения длительного наблюдения за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ.

285.3.2. Клиническая стадия IS (pT1–4 N0 M0 S1). Наличие повышенного уровня маркеров после орхифуникулэктомии должно быть подтверждено мониторингом уровня маркеров после операции в соответствии с их периодом полувыведения. Наличие повышенного уровня маркеров должно демонстрироваться не менее чем в 2 анализах.

При нормальных результатах УЗИ контралатерального яичка показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

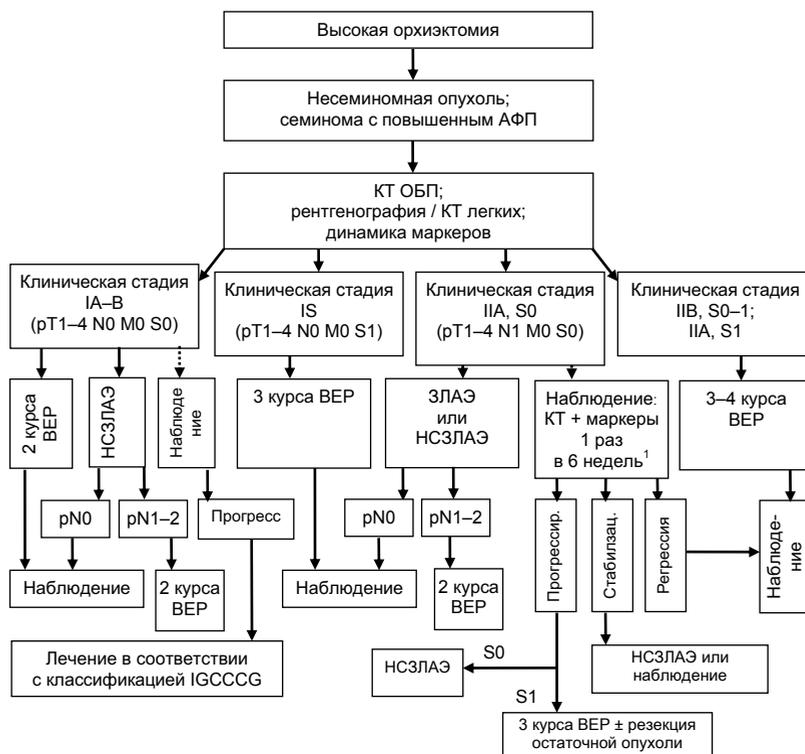


Рис. 10. Лечение несеминозных опухолей I-II стадий

Примечание:

¹ У пациентов с благоприятным прогнозом и возможностью проведения тщательного динамического наблюдения.

286. Лечение несеминозных опухолей в клинических стадиях IIA–B

286.1. Клиническая стадия IIB и IIA с повышенными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии. Больные должны получать химиотерапию по алгоритмам лечения распространенного рака яичка в соответствии с рекомендациями Международной объединенной группы по герминогенному раку (IGCCCG) (см. раздел 287 «Лечение больных распространенными опухолями (стадии IIc–III)» на с. 363–366).

286.2. Клиническая стадия IIA с нормальными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии.

286.2.1. Забрюшинная ЛАЭ. Стандартный метод лечения больных несеминозным раком яичка IIA стадии с нормальными уровнями маркеров – забрюшинная ЛАЭ. Эту операцию следует выполнять по возможности с использованием нервосберегающей техники. После забрюшинной ЛАЭ у 12–13% больных метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов не обнаруживается, то есть имеет место патологическая I стадия. В случае выявления метастазов (патологические стадии IIA–B) показано проведение адьювантной химиотерапии (предпочтительно) или наблюдения.

286.2.2. Наблюдение. При невозможности выполнения забрюшинной ЛАЭ может проводиться наблюдение с короткими (6 недель) интервалами. При прогрессировании заболевания без роста уровня АФП или β -ХГТ показано оперативное лечение. При росте АФП или β -ХГТ проводится 3 или 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с классификацией IGCCCG. Наблюдение допустимо только при возможности частого (каждые 6 недель) исследования опухолевых маркеров и выполнения КТ через короткие промежутки времени.

286.2.3. Биопсия забрюшинных лимфоузлов. Один из вариантов ведения больных с клинической стадией IIA и нормальным уровнем маркеров – выполнение биопсии увеличенных забрюшинных лимфоузлов под контролем УЗИ. При обнаружении в биоптате злокачественной опухоли методом выбора является проведение 3 курсов химиотерапии ВЕР. При отсутствии в биоптате злокачественной опухоли используется вышеуказанная тактика.

286.3. Резюме (рис. 10).

286.3.1. Клиническая стадия IIA–B с повышенным уровнем опухолевых маркеров (pT1–4 N1–2 M0 S1). Наличие повышенного уровня маркеров после орхифуникулэктомии должно демонстрироваться не менее чем в 2 анализах и подтверждаться мониторингом уровня маркеров после операции в соответствии с их периодом полувыведения.

Показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG.

286.3.2. Клиническая стадия IIA с нормальным уровнем опухолевых маркеров (pT1–4 N1 M0 S0). Показано выполнение забрюшинной лимфаденэктомии (НСЗЛАЭ). Альтернативой может быть динамическое наблюдение (КТ + маркеры) с интервалами в 6 недель при его доступности, удобстве для пациента и высокой мотивации больного.

При выявлении в забрюшинных лимфоузлах злокачественной опухоли после забрюшинной ЛАЭ рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или наблюдение у отдельных больных).

В случае роста метастазов или повышения уровня маркеров в ходе наблюдения проводится 3 или 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG.

287. Лечение больных распространенными опухолями (стадии IIC–III)

Для достижения наилучших результатов лечения больных метастатическим раком яичка должны немедленно направлять в специализированные онкологические центры, где они получают терапию с минимальной задержкой и будут находиться под наблюдением специализированных высококвалифицированных мультидисциплинарных групп врачей, обладающих большим опытом лечения.

Лечение зависит от прогноза в соответствии с прогностической классификацией герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенному раку (IGCCCG) (табл. 110):

Таблица 110

Группа	Несеминозные опухоли	Семинома
Благоприятный прогноз	Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная; отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы; маркеры в пределах S1 ¹ ; 5-летняя выживаемость – 92%	Любое первичное поражение при отсутствии внелегочных висцеральных метастазов; нормальные показатели АФП, любые β-ХГТ и ЛДГ; 5-летняя выживаемость – 82%
Промежуточный прогноз	Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная; отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы; маркеры в пределах S2 ¹ ; 5-летняя выживаемость – 80%	Любое первичное поражение при наличии внелегочных висцеральных метастазов; нормальные показатели АФП, любые β-ХГТ и ЛДГ; 5-летняя выживаемость – 72%
Неблагоприятный прогноз	Первичное поражение средостения, или внелегочные висцеральные метастазы, или маркеры в пределах S3 ¹ ; 5-летняя выживаемость – 48%	Прогноз при любой форме семиномы не рассматривается как плохой

Примечание:

¹ Уровень маркеров после орхифуникулэктомии.

287.1. Благоприятный прогноз. Стандартное лечение больных распространенным герминогенным раком (семиномой и несеминозными опухолями) с благоприятным прогнозом по критериям IGCCCG – 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии противопоказаний к применению блеомицина возможно использование 4 курсов химиотерапии по схеме ЕР. Очередной курс химиотерапии должен начинаться на 22-й день без редукции доз химиопрепаратов. Единственные показания к отсрочке начала очередного курса (не более чем на 3 дня) – сохраняющаяся лихорадка, нейтропения < 1,0 × 10⁹/л или тромбоцитопения < 100 × 10⁹/л в первый день очередного цикла.

Профилактическое назначение лейкоцитарных факторов роста не показано. Однако если имели место серьезные инфекционные осложнения (1) при проведении одного из предыдущих курсов химиотерапии или нейтропения (2), требующая редукции дозы химиопрепаратов, применяется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

287.2. Промежуточный прогноз. Результаты мета-анализа поддерживают применение 4 курсов ВЕР в качестве стандартного лечения этих больных.

287.3. Неблагоприятный прогноз. У больных с неблагоприятным прогнозом стандарт – 4 курса ВЕР. У отдельных больных, желающих избежать легочной токсичности блеомицина (из-за наличия пневмосклероза или особенностей профессии), альтернатива ВЕР – схема VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин). В целом, схема VIP не рекомендуется, поскольку 4 курса VIP равны по эффективности ВЕР, но более миелотоксичны.

Больным с исходно неудовлетворительным общим состоянием (статус по шкале Карновского < 50%) вследствие обширного поражения печени, легких или центральной нервной системы возможно назначение укороченного первого курса химиотерапии (например, 2–3 дня цисплатин + этопозид) с последующим проведением лечения в полных дозах после улучшения общего состояния.

287.4. Резюме (рис. 11). Лечение больных распространенными герминогенными опухолями (стадии IIC–III) должно начинаться в максимально быстрые сроки и

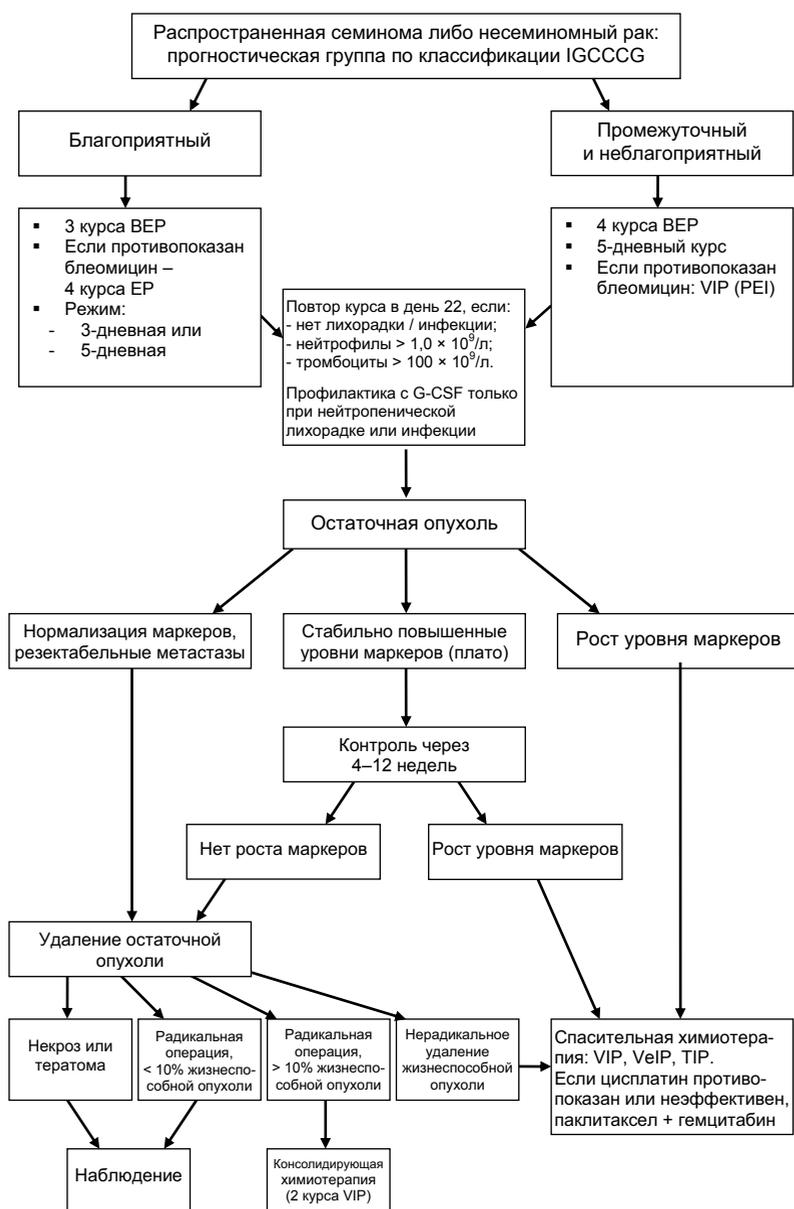


Рис. 11. Лечение герминогенного рака (семинома и несеминомные опухоли) в IIС–III стадиях

проводиться под наблюдением специально организованных высококвалифицированных мультидисциплинарных групп врачей. Отсрочка проведения химиотерапии или снижение дозы химиопрепаратов крайне нежелательны.

287.4.1. Больные с благоприятным прогнозом. Стандартное лечение – 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

287.4.2. Больные с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Стандарт – 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР (5-дневной).

288. Лечение больных раком яичка с метастатическим поражением головного мозга

У всех пациентов с поражением центральной нервной системы химиотерапия обязательна. Лучевая терапия на головной мозг в дополнение к системной химиотерапии улучшает общую выживаемость. Облучается весь головной мозг (разовая доза не более 2 Гр) одновременно с цисплатинсодержащей химиотерапией. Роль облучения головного мозга после достижения полного эффекта в результате химиотерапии не выяснена.

Вопрос об оперативном удалении резидуальных метастазов после химиотерапии может рассматриваться у отдельных больных с солитарными метастазами в головном мозге. Решение зависит от распространенности процесса, локализации очага и морфологии первичной опухоли. Для обнаружения возможных микрометастазов выполнение МРТ до операции является обязательным.

289. Мониторинг эффекта терапии и дальнейшее лечение

Мониторинг маркеров обязателен перед каждым курсом терапии. Рентгенологическая оценка эффекта с использованием КТ производится после завершения 1-й линии химиотерапии. У больных с медленным снижением уровня опухолевых маркеров или клиническими признаками прогрессирования рентгенологическое обследование проводится раньше. Если прогрессирование опухоли не вызывает сомнения, то необходима ранняя модификация 1-й линии химиотерапии. При росте маркеров в процессе химиотерапии независимо от результатов радиологического исследования необходимо начало химиотерапии 2-й линии. Следует помнить, что пациенты с ростом уровня маркеров в течение 4 недель после завершения цисплатинсодержащей химиотерапии имеют крайне неблагоприятный прогноз. В случае медленного падения уровня маркеров на фоне достигнутого (оцененного рентгенологически) эффекта или стабилизации показана химиотерапия в полном объеме, то есть 3–4 курса в зависимости от прогноза IGCCCG.

Если на фоне снижающихся опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то, чаще всего, это является проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы». В данной ситуации обязательно 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 сохраняющихся повышенными на невысоком уровне опухолевых маркерах после четырех курсов ВЕР или VIP применяется частое наблюдение. Вся резидуальная опухоль должна быть по возможности удалена. Начало химиотерапии 2-й линии возможно лишь в случае однозначного роста уровня маркеров.

290. Лечение резидуальной опухоли

290.1. Семинома. У больных семиномой резидуальная опухоль независимо от размеров после химио- или лучевой терапии не требует удаления. При этом необходимы частые обследования с определением маркеров. Положительные результаты позитронно-эмиссионной томографии, выполненной через 4 недели и более после завершения химиолучевой терапии, у пациентов с остаточны-

ми очагами > 3 см являются достоверным признаком наличия жизнеспособной опухоли. При росте резидуальной опухоли после 1-й линии химиотерапии показано морфологическое подтверждение диагноза семиномы с последующим началом химиотерапии 2-й линии.

290.2. Несеминозные опухоли. Больные, достигшие полного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и размеры остаточных метастазов ≤ 1 см) по завершении химиотерапии, не нуждаются в оперативном лечении. Если уровень маркеров нормализовался и размеры резидуальной опухоли превышают 1 см, то остаточную опухоль удаляют хирургически. После гистологического исследования в удаленной опухоли обнаруживается некроз, зрелая тератома и злокачественная опухоль в 35, 50 и 15% соответственно. После проведения химиотерапии по поводу рецидива (по сравнению с первичным распространенным раком) частота обнаружения злокачественной опухоли выше. По возможности удаляются все остаточные опухоли в организме больного. 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%. Если в резецированной на первом этапе резидуальной опухоли обнаруживается только некроз, то возможно как наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в учреждениях, обладающих большим опытом таких вмешательств.

290.3. Консолидирующая химиотерапия после циторедуктивных вмешательств. При наличии в удаленной резидуальной опухоли некроза или зрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При обнаружении злокачественной опухоли или незрелой тератомы роль консолидирующей химиотерапии окончательно не определена (с учетом кумулятивной дозы блеомицина). Ретроспективный анализ показал, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость. Поэтому в таких случаях вполне оправдана тактика наблюдения. Пациенты с благоприятным прогнозом по IGCCCG в случае радикального удаления резидуальной опухоли при наличии в удаленном препарате < 10% жизнеспособных клеток злокачественной опухоли имеют благоприятный прогноз независимо от наличия или отсутствия адъювантной химиотерапии. В случае сомнительной радикальности вмешательства или при наличии > 10% злокачественных клеток возможно проведение 2 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме VIP.

У больных с резецированной жизнеспособной опухолью после 2-й или 3-й линии химиотерапии прогноз значительно хуже. Адъювантная химиотерапия не улучшает выживаемость таких больных, и поэтому не показана.

291. Лечение рецидивов герминогенного рака яичка

Прогностические факторы результатов лечения в случаях возврата болезни или прогрессирования герминогенного рака следующие: локализация и морфология первичной опухоли, достигнутый эффект 1-й линии терапии, длительность предшествующей ремиссии и уровни АФП и β -ХГТ на момент рецидива.

291.1. 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 больных, получавших химиотерапию по схеме ВЕР, проведение цисплатинсодержащей химиотерапии 2-й линии приводит к длительной выживаемости \leq 50% больных. Схемы выбора в данной ситуации – 4 курса VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин), VeIP (винбластин, ифосфамид и цисплатин) или TIP (паклитаксел, ифосфамид и цисплатин). Все эти режимы обладают примерно одинаковой эффективностью. Пациенты с рецидивами семиномы должны получать лечение в специализированных центрах, имеющих большой опыт лечения этой патологии.

291.2. Несеминозные опухоли.

291.2.1. Химиотерапевтическое лечение. У больных с возвратом болезни после одной орхифунгулэктомии длительная выживаемость отмечается в > 90% случаев. Эти больные должны получать химиотерапию на основе цисплатина, как и при распространенных несеминозных герминогенных опухолях.

При рецидиве заболевания после 1-й линии химиотерапии показано проведение 4 курсов по схемам VIP, VeIP или TIP. Схема TIP представляется перспективной, поскольку паклитаксел продемонстрировал эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с ифосфамидом и цисплатином. В зависимости от факторов риска химиотерапия в стандартных дозах при возврате заболевания излечивает от 15 до 40% больных. Ни один из режимов не показал явного преимущества перед другим. Применение в комбинации более трех препаратов усиливает токсичность без улучшения отдаленных результатов лечения. Все пациенты с возвратом болезни должны получать терапию в максимально быстрые сроки под наблюдением специально организованных высококвалифицированных мультидисциплинарных групп врачей.

В качестве 3-й линии химиотерапии возможно применение следующих режимов:

- паклитаксел + гемцитабин;
- гемцитабин + оксалиплатин;
- паклитаксел + гемцитабин + цисплатин.

291.2.2. 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 невысоких цифр повышенных уровней маркеров. 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 25% больных, в частности при поздних рецидивах, умеренно повышенном уровне АФП и локализованной, в основном забрюшинной, опухоли. При быстром прогрессировании болезни с растущим уровнем β -ХГТ хирургическое лечение не должно использоваться.

291.3. Поздние рецидивы (\geq 2 лет после окончания 1-й линии терапии). При технической возможности пациенты с поздним рецидивом и нормальным уровнем опухолевых маркеров подвергаются оперативному лечению с целью радикального удаления зрелой тератомы или вторичной негерминогенной опухоли. Так как чувствительность поздних рецидивов к химиотерапии мала, при наличии небольших и резектабельных метастазов выполняется операция, даже в случае повышения уровня маркеров.

Если выполнение радикального вмешательства невозможно, то проводится биопсия, при положительных результатах которой начинают химиотерапию.

При ответе опухоли на химиотерапию всегда должен рассматриваться вопрос о повторной операции.

При наличии химиорезистентной локализованной опухоли возможно назначение лучевой терапии.

292. Схемы комбинированной химиотерапии, наиболее часто используемые при лечении больных с герминогенными опухолями яичка

292.1. 1-я линия химиотерапии.

292.1.1. BEP:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день;

блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10–15 мин во 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

292.1.2. EP:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

292.1.3. CARBO:

карбоплатин AUC 7 внутривенная инфузия в течение 60 мин (расчет дозы по формуле Калверта: $7 \times [\text{скорость клубочковой фильтрации} + 25]$).

292.2. 2-я линия химиотерапии.

292.2.1. VIP:

этопозид 75 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день;

ифосфамид 1,2 г/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й день;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

292.2.2. VeIP:

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

ифосфамид 1,2 г/м² внутривенно в течение 60 мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–5-й день;

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

292.2.3. TIP:

паклитаксел 250 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

ифосфамид 1,5 г/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин с пред- и постгидратацией во 2–5-й день;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов во 2–5-й день;

цисплатин 25 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией во 2–5-й день.

Очередной курс начинается на 22-й день.

293. Заместительная гормональная терапия

У больных после двусторонней орхифуникулэктомии должна проводиться пожизненная заместительная терапия тестостероном. После односторонней орхифуникулэктомии показанием к назначению препаратов тестостерона является его низкий уровень в сыворотке и соответствующие клинические симптомы.

294. Контрацепция

Несмотря на то что нет данных о повышении частоты уродств у детей, рожденных после окончания лечения, рекомендуется надежная контрацепция в процессе терапии и в течение последующего года наблюдения. У больных, желающих завести детей, необходимо контролировать уровни гормонов и показатели спермограммы на протяжении 1–3 лет после завершения лечения.

295. Наблюдение, сроки и объем обследования

Наблюдение за больными герминогенными опухолями яичка включает 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, β -ХГТ и ЛДГ);

- рентгенография и/или КТ грудной клетки, УЗИ или КТ брюшной полости и малого таза;

- КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики, остеосцинтиграфия в случае болевого синдрома в костях.

Риск возврата болезни и прогрессирования у больных 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 течение первых двух лет после лечения, наблюдение в этот период должно быть наиболее интенсивным;

- поздние рецидивы могут развиваться через > 5 лет после лечения, поэтому может использоваться 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 больными 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.

Рекомендуемые схемы наблюдения представлены в табл. 111–117.

Таблица 111

Схема наблюдения при выжидательной тактике у больных несеминомными опухолями яичка I стадии				
Процедура	Год			
	1-й	2-й	3-5-й	6-10-й
Физикальное обследование	Шесть раз (ежемесячно в течение первых 6 месяцев ¹)	Четыре раза (шесть раз ¹)	Дважды в год	Один раз в год ¹
Опухолевые маркеры	Шесть раз (ежемесячно в течение первых 6 месяцев ¹)	Четыре раза (шесть раз ¹)	Дважды в год	Один раз в год ¹
Рентгенография грудной клетки	Шесть раз (ежемесячно в течение первых 6 месяцев ¹)	Четыре раза (шесть раз ¹)	Дважды в год	Один раз в год ¹
КТ брюшной полости	Три раза (четыре раза ¹)	Дважды	Один раз в год	По показаниям

¹ При возможности.

Таблица 112

Режим наблюдения после ТЗЛАЭ или химиотерапия при несеминомных опухолях яичка I стадии				
Процедура	Год			
	1-й	2-й	3-5-й	5-10-й
Физикальное обследование	Шесть раз	Три раза	Дважды в год	Один раз в год ²
Опухолевые маркеры	Шесть раз	Три раза	Дважды в год	Один раз в год ²
Рентгенография грудной клетки	Шесть раз	Три раза	Дважды в год	Один раз в год ²
КТ брюшной полости	Дважды	Один раз	По показаниям ³	По показаниям
УЗИ ОБП	Дважды ^{2,4}	Дважды ^{2,4}	Дважды в год	Один раз в год

² При возможности.

³ После адьювантной химиотерапии.

⁴ Чередующееся с КТ ОБП.

Таблица 113

Наблюдение после лучевой терапии при семиноме I стадии				
Процедура	Год			
	1-й	2-й	3-й	4-5-й
Физикальное обследование	Четыре раза	Три раза	Три раза	Дважды в год
Рентгенография грудной клетки	Четыре раза	Три раза	Три раза	Дважды в год
Опухолевые маркеры	Четыре раза	Три раза	Три раза	Дважды в год
КТ брюшной полости	Один раз	Один раз	По показаниям	По показаниям
УЗИ ОБП	Один раз ⁵	Один раз ⁵	Один раз	По показаниям

⁵ Чередующееся с КТ брюшной полости.

Таблица 114

Наблюдение больных семиномой I стадии при выжидательной тактике и адьювантной химиотерапии						
Процедура	Год					
	1-й	2-й	3-й	4–5-й	6–10-й	
Физикальное обследование	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды в год	Один раз в год	
Опухолевые маркеры	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды в год	Один раз в год	
Рентгенография грудной клетки	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды в год	Один раз в год	
КТ брюшной полости	Четыре раза	Четыре раза	Дважды в год	Один раз	По показаниям	
УЗИ ОБП	Не требуется	Не требуется	Дважды в год (чередование с КТ брюшной полости)	Один раз (чередование с КТ брюшной полости)	По показаниям	

Таблица 115

Наблюдение при несеминомных опухолях яичка в стадии IIA–IIB после ТЗЛАЭ и химиотерапии либо только химиотерапии						
Процедура	Год					В последующем
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
Физикальное обследование	Раз в два месяца	Четыре раза	Дважды	Дважды	Дважды	Один раз в год
Опухолевые маркеры	Раз в два месяца	Четыре раза	Дважды	Дважды	Дважды	Один раз в год
Рентгенография грудной клетки	Раз в два месяца	Четыре раза	Дважды	Дважды	Дважды	Один раз в год
КТ брюшной полости ^{1,2}	Исходное, затем по показаниям	По показаниям				
УЗИ ОБП	Дважды в год	Дважды в год	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

¹ После ТЗЛАЭ выполняется исходная КТ, затем исследование повторяется, если имеются клинические показания.

² После первичной химиотерапии забрюшинное пространство должно быть исследовано с помощью КТ как минимум 2 раза в течение 1 года.

Таблица 116

Наблюдение при семиноме в стадии IIA–IIB после лучевой терапии						
Процедура	Год					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	> 5
Физикальное обследование	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды	Дважды	Раз в год
Опухолевые маркеры	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды	Дважды	Раз в год
Рентгенография грудной клетки	Шесть раз	Четыре раза	Три раза	Дважды	Дважды	Раз в год

КТ брюшной полости и таза ¹	По показаниям					
КТ грудной клетки ²	По показаниям					

¹ Исходная КТ брюшной полости / таза после лечения и повторные только по показаниям.

² Только если есть патология при рентгенографии грудной клетки или соответствующие клинические симптомы.

Таблица 117

Наблюдение при распространенных несеминомных опухолях яичка и семиноме						
Процедура	Год					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	В последующем
Физикальное обследование	Раз в месяц	Раз в два месяца	Четыре раза	Три раза	Дважды	Раз в год
Опухолевые маркеры	Раз в месяц	Раз в два месяца	Четыре раза	Три раза	Дважды	Раз в год
Рентгенография грудной клетки	Раз в месяц	Раз в два месяца	Четыре раза	Три раза	Дважды	Раз в год
КТ брюшной полости ^{3,4}	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ грудной клетки ^{4,5}	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ головного мозга ⁶	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

³ КТ брюшной полости должна выполняться как минимум раз в год, если тератома обнаружена в забрюшинном пространстве.

⁴ Если при обследовании после химиотерапии обнаруживаются объемные образования менее 3 см, КТ должна быть повторена через 2 и 4 месяца для того, чтобы убедиться, что образование продолжает уменьшаться.

⁵ КТ грудной клетки показана при патологии, обнаруженной при рентгенографии грудной клетки и после резекции легкого.

⁶ У пациентов с головной болью, очаговыми неврологическими симптомами или любыми симптомами со стороны ЦНС.

ГЛАВА 32

ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК (С64)

В течение последних десяти лет в Беларуси наблюдалось увеличение числа ежегодно заболевающих почечно-клеточным раком (ПКР). Если в 2001 г. было зарегистрировано 1275 случаев, то в 2010 г. 1833, то есть количество заболевших увеличилось в 1,4 раза.

Из вновь выявленных случаев в 2010 г. заболело 1047 мужчин и 786 женщин. У 882 больных раком почки (48,1%) установлена I стадия заболевания, у 171 (9,3%) – II, у 465 (25,4%) – III, у 266 (14,5%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения составил $19,0^{0/0000}$, мужчин – $23,2^{0/0000}$, женщин – $15,2^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $12,9^{0/0000}$, $17,7^{0/0000}$, $9,4^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях состояло на учете 11 811 больных (6057 мужчин и 5754 женщины). Болезненность в целом – $122,2^{0/0000}$ у мужчин – $134,4^{0/0000}$ у женщин – $111,6^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 617 человек (400 мужчин и 217 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $6,4^{0/0000}$ у мужчин – $8,9^{0/0000}$ у женщин – $4,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $3,9^{0/0000}$, $6,6^{0/0000}$, $2,0^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 19,4%, у мужчин – 22,2%, у женщин – 15,0%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком почки выглядело следующим образом: 0,34 – среди всего населения, 0,38 – у мужчин, 0,28 – у женщин.

296. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

296.1. 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 Героты;

T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (мышцосодержащие) ветви, или опухоль поражает околопочечную жировую клетчатку, и/или жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Героты;

T3b – опухоль макроскопически распространяется на полую вену ниже диафрагмы;

T3c – опухоль макроскопически распространяется на полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полую вену;

T4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты, включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник.

296.2. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортальные и паракавальные узлы. Сторона поражения не влияет на категорию N.

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 – метастазы в нескольких лимфатических узлах.

296.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

296.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

296.5. Резюме (табл. 118):

Таблица 118

Почка	
T1	≤ 7 см; ограничена почкой
T1a	≤ 4 см
T1b	> 4 см
T2	> 7 см; ограничена почкой
T2a	> 7 см (до 10 см)
T2b	>10 см
T3	Крупные вены, околопочечные ткани
T3a	Почечная вена, околопочечные ткани
T3b	Полая вена ниже диафрагмы
T3c	Полая вена выше диафрагмы
T4	За пределы фасции Героты, ипсилатеральный надпочечник
N1	Один лимфатический узел
N2	Более одного лимфатического узла

296.6. Группировка по стадиям (табл. 119):

Таблица 119

I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T1–2	N1	M0
	T3	N0–1	M0
IV стадия	T4	Любая N	M0
	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

297. Гистологическая классификация

Гистологически опухоли классифицируются следующим образом:

светлоклеточный (типичный) рак почки (80–90%);

папиллярный рак почки (10–15%);

хромофобный рак почки (4–5%);

рак типа эпителия собирательных канальцев (или протоков Беллини) (1%);

неклассифицируемый рак почки.

Среди папиллярного ПКР различают два подтипа опухолей с разным клиническим течением:

тип I – высокодифференцированные опухоли с хромофильной цитоплазмой и благоприятным прогнозом;

тип II – преимущественно низкодифференцированные опухоли с эозинофильной цитоплазмой и высоким риском развития метастазов.

Гистологическая дифференцировка (по Fuhrman):

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированный рак.

298. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами для правой почки являются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг нижней полой вены от диафрагмы до слияния НПВ. Для левой почки регионарными лимфоузлами считаются лимфоузлы ворот почки и лимфатические узлы, расположенные вокруг аорты от диафрагмы до бифуркации аорты.

299. Диагностические мероприятия

299.1. Обязательный объем обследования:

физикальное исследование;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с или без болюсного контрастного усиления;

экскреторная урография или радиоизотопная ренография (могут не выполняться при демонстрации почечной функции при КТ с контрастным усилением);

рентгенологическое исследование легких (рентгенография легких, КТ грудной клетки);

общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Na, Ca, Cl), щелочная фосфатаза);

общий анализ мочи, серореакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно).

299.2. Из дополнительных методов обследования по показаниям выполняются ангиография, нижняя венокавография, остеосцинтиграфия, рентгенография (КТ, МРТ) зон гиперфиксации радиофармпрепарата, КТ головного мозга, биопсия опухоли почки.

У пациентов с нерезектабельными метастазами для адекватного определения прогностической группы определяют общее состояние по шкале Карновского или ECOG (табл. 120), измеряют сывороточный уровень ЛДГ и скорректированного кальция (общий кальций и альбумин сыворотки).

Таблица 120

Шкала Карновского		Шкала ECOG	
Балл	Определение	Балл	Определение
100	Нормальная; жалоб и симптомов заболевания нет	0	Полностью активен и способен выполнять объем работы до заболевания (без ограничения)
90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания	1	Ограничен в физически тяжелой работе, но способен выполнять легкую или сидячую работу (легкую домашнюю работу, офисную работу)
80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания		
70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена	2	Активен и способен к полному самообслуживанию, но не может выполнять какую-либо работу. Активен в течение более чем 50% времени бодрствования
60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь		
50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь	3	Ограниченно способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели в течение более чем 50% времени бодрствования
40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе		
30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации		
20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии	4	Полная потеря трудоспособности. Не способен к самообслуживанию. Полностью прикован к креслу или постели
10	Терминальное состояние		
0	Смерть	5	Смерть

300. Общие принципы лечения

300.1. Лечение локализованного ПКР.

300.1.1. Радикальная нефрэктомия. Стандарт лечения локализованного ПКР – радикальная или расширенная нефрэктомия. Радикальная нефрэктомия подразумевает удаление единым блоком почки с окружающей жировой клетчаткой, фасцией Герота, надпочечником и регионарными лимфоузлами. При расширенной нефрэктомии дополнительно проводится резекция окружающих органов в случае распространения на них опухоли.

При радикальной или расширенной нефрэктомии должны соблюдаться следующие принципы:

- использование оперативного доступа, позволяющего выполнить перевязку почечных сосудов до проведения манипуляции на почке. Оптимальными считаются торакоабдоминальный и абдоминальный доступы;

- удаление почки единым блоком с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями;

- адреналэктомия на стороне поражения при опухолях Т3–Т4 выполняется независимо от локализации опухоли в почке, при опухолях Т1–2 адреналэктомия производится, когда имеются подозрения на метастазирование в надпочечник по данным УЗИ и КТ;

- лимфодиссекция в полном объеме – при опухолях Т3–Т4. При раке правой почки она включает удаление латерокавальных, прекавальных, ретрокавальных и интераортокавальных лимфоузлов от диафрагмы до места слияния

общих подвздошных вен, при раке левой почки – удаление латероаортальных, преаортальных, ретроаортальных и интераортокавальных лимфоузлов от диафрагмы до бифуркации аорты. При опухолях T1–T2 расширенная лимфодиссекция является методом выбора, возможна ограниченная лимфодиссекция. При раке правой почки ограниченная лимфодиссекция включает удаление латерокавальных, прекавальных и ретрокавальных лимфоузлов от диафрагмы до слияния НПВ, при раке левой почки – латероаортальных и преаортальных лимфоузлов от диафрагмы до бифуркации аорты;

удаление тромба – при распространении опухолевого тромба в просвет почечной или нижней полой вены. В случае распространения опухолевого тромба в просвет НПВ вена пережимается выше и ниже тромба, а также противоположная почечная, с последующим его извлечением после рассечения вены над тромбом. При прорастании сосудистой стенки опухолью производится резекция данного участка НПВ на всю толщину сосудистой стенки;

комбинированные операции с резекцией пораженных органов и тканей с интраоперационным исследованием краев отсечения – в случае распространения опухоли на окружающие органы и ткани.

300.1.2. Лапароскопическая нефрэктомия может выполняться при локализованных опухолях почки (T1–2 N0) в центрах, обладающих соответствующим оборудованием и опытом, при обязательном соблюдении принципов открытой хирургии.

300.1.3. Резекция почки при ПКР.

300.1.3.1. Абсолютные показания для резекции почки:

отсутствие контралатеральной почки;

рак обеих почек;

почечная недостаточность, связанная с нарушением функции контралатеральной почки.

300.1.3.2. Относительные показания к резекции почки:

заболевание контралатеральной почки, могущее привести к нарушению почечной функции в будущем;

наследственные формы рака почки.

300.1.3.3. Элективные показания к резекции почки: локализованный рак почки, не превышающий 4 см в наибольшем измерении.

В случае нормальной функции контралатеральной почки резекция почки является хирургическим лечением выбора при локализованных периферических опухолях до 4 см в диаметре (T1a N0). При наличии технической возможности допустимо использование этой операции у отдельных больных с ограниченными опухолями более 4 см в диаметре (T1b–T2). При резекции почки выполняется факультативная лимфодиссекция, то есть удаляются лимфоузлы, подозрительные на метастатическое поражение по данным УЗИ и КТ.

300.2. Лечение больных ПКР с синхронными отдаленными метастазами (рис. 12). У 10–15% больных ПКР при первичном обращении определяются отдаленные метастазы. Для лечения метастатического ПКР могут применяться нижеперечисленные методы.

300.2.1. Первичным больным ПКР с резектабельными отдаленными метастазами и удовлетворительным общим состоянием выполняется радикальная или расширенная нефрэктомия с удалением метастазов, поскольку полное удаление метастатических опухолей улучшает прогноз.

После операции могут проводиться сеансы общей гипертермии с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² с или без введения

интерферона-альфа либо наблюдение. Адьювантная иммунотерапия после полного удаления опухоли и метастазов не улучшает результаты лечения.

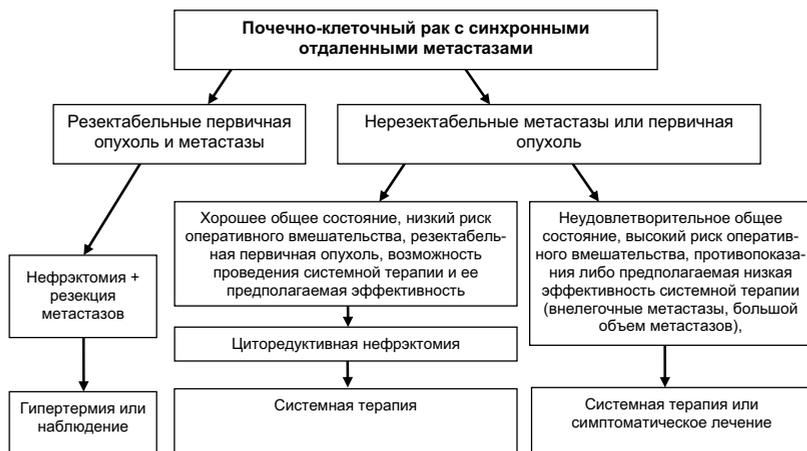


Рис. 12. Лечение больных ПКР с синхронными отдаленными метастазами

300.2.2. Больным ПКР с множественными и/или нерезектабельными отдаленными метастазами, удовлетворительным общим состоянием и низким риском оперативного вмешательства проводят комплексную терапию с циторедуктивной нефрэктомией на первом этапе и последующей системной терапией. Варианты последующей системной терапии:

300.2.2.1. После циторедуктивной нефрэктомии проводится иммунотерапия рекомбинантными интерфероном или интерлейкином. Рекомендуемые варианты иммунотерапии:

300.2.2.1.1. Интерферон-альфа 5 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии метастазов. Оценка эффекта – каждые 3 месяца. Монотерапия интерфероном-альфа обладает наилучшим соотношением эффективности и токсичности из всех иммунологических режимов лечения ПКР.

300.2.2.1.2. Интерлейкин-2 в низких дозах подкожно (перед каждым введением прием парацетамола 500–650 мг внутрь):

индукционная фаза:

1 и 6-я неделя по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером в 1–5-й день;

2–4, 7–9-я неделя по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером в 1–2-й день; 9 000 000 МЕ подкожно вечером в 3–5-й день;

5-я неделя – перерыв;

поддерживающая фаза (через 2 недели после индукционной фазы):

1-я неделя по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером в 1–5-й день;

2–4-я неделя по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером в 1-й и 2-й дни; 9 000 000 МЕ подкожно вечером в 3–5-й день;

поддерживающую фазу повторяют через 3 недели (максимум 7 курсов).

300.2.2.1.3. Интерлейкин-2 в низких дозах внутривенно струйно (72 000 МЕ/кг каждые 8 часов ежедневно, максимум 15 доз). Интервал между курсами – 7–10 дней. Обязательна оценка эффекта после 2 курса, при

стабилизации или регрессии опухоли проводятся 3–6-й курсы, 7-й и 8-й курсы – только при регрессии.

300.2.2.2. Альтернативный метод лечения метастатического ПКР – общая гипертермия с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² на фоне введения интерферона-альфа или без него.

Интерферон-альфа вводится внутримышечно в дозе 3 млн МЕ/м² в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 6-й, 7-й дни за один час до сна. За два часа до введения интерферона-альфа с целью снижения гипертермической реакции больному назначается парацетамол или индометацин. В 4-й день интерферон-альфа вводится за один час до начала гипертермии, сеансы которой повторяются через 6–8 недель до полной регрессии метастазов или прогрессирования. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 500 мг/м². При частичной регрессии метастазов в случае появления технических возможностей производится их хирургическое удаление.

300.2.2.3. Ингибиторы ангиогенеза при почечно-клеточном раке могут быть назначены только по решению республиканского консилиума.

В лечении распространенного ПКР при возможности могут применяться препараты таргетной терапии (сунитиниб, бевацизумаб с интерфероном-альфа, сорафениб). Показания к назначению этих препаратов отражены в табл. 121. В качестве терапии 1-й линии ингибиторы ангиогенеза целесообразно применять у пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом, имеющих не более 2 факторов риска:

- общее состояние по шкале Карновского > 80 баллов, или ECOG > 1;
- концентрацию гемоглобина в крови ниже нормы;
- скорректированный уровень кальция в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л (уровень кальция (ммоль/л) + 0,02 × (40-уровень альбумина плазмы (г/л)));
- уровень ЛДГ > 1,5 раза выше нормы;
- интервал от выявления опухоли до начала системной терапии менее 12 месяцев.

Таблица 121

Терапия	Выбор	Препарат
1-я линия, благоприятный или промежуточный прогноз	1	Сунитиниб
	1	Бевацизумаб + интерферон-альфа
	2	Интерферон-альфа
	3	Интерлейкин-2, гипертермия
2-я линия		
После цитокинов	1	Сорафениб
После цитокинов или общей гипертермии	2	Сунитиниб

300.3. Лечение больных ПКР с местным рецидивом или метакронными отдаленными метастазами (рис. 13). При местном рецидиве после органосохраняющего лечения показано удаление рецидива по возможности. При местном рецидиве после органосохраняющего лечения проводится оперативное лечение (нефрэктомия, резекция почки, абляция) в зависимости от клинической ситуации.

У больных ПКР с резектабельными метакронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием удаляют метастазы, особенно при наличии эффекта от предоперационной иммунотерапии.

Больным ПКР с множественными и/или нерезектабельными метакхронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием проводят системную терапию:

- монотерапию интерфероном-альфа (см. выше);
- монотерапию интерлейкином-2 (см. выше);
- общую гипертермию с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² на фоне введения интерферона-альфа или без него (см. выше);
- ингибиторами ангиогенеза (см. выше).



Рис. 13. Лечение больных ПКР с местным рецидивом или метакхронными отдаленными метастазами

300.4. Дополнительные способы лечения метастатического ПКР. В случаях невозможности выполнить нефрэктомия у первичных больных с отдаленными метастазами при развитии гематурии применяется эмболизация почечной артерии с гемостатической целью.

Паллиативная лучевая терапия показана при метастазах в костях скелета с выраженным болевым синдромом либо угрозой патологического перелома. Наличие нерезектабельных костных метастазов – показание к терапии бисфосфонатами.

При наличии нерезектабельных метастазов в головном мозгу проводят паллиативную лучевую терапию на головной мозг.

301. Наблюдение, сроки и объем обследования

301.1. Режим наблюдения после радикального лечения при I–II стадиях:

первые 2 года – 1 раз в 6 месяцев;

последующие годы (до 5 лет) – 1 раз в год.

300.2. Режим наблюдения после радикального лечения при III–IV стадиях:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй и третий годы – 1 раз в 6 месяцев;

последующие годы (до 10 лет) – 1 раз в год.

300.3. Объем обследования:

общий анализ крови;

биохимический анализ крови (мочевина, креатинин);

общий анализ мочи;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

рентгенография легких.

ГЛАВА 33 ОПУХОЛИ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА (С65, С66)

Первичные эпителиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника составляют 5–10% всех опухолей почек и 5–6% от опухолей уротелия. Рак мочеточника встречается реже, чем рак лоханки (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 50–70 лет, причем мужчины болеют в 3 раза чаще.

Последние пять лет в Беларуси раком лоханки заболело до 45 человек в год. В 2010 г. в республике зарегистрировано 43 новых случая заболевания раком почечной лоханки: 26 – среди мужчин и 17 – среди женщин. У 3 больных (7,0%) установлена I стадия, у 17 (39,5%) – II, у 15 (34,9%) – III, у 7 (16,3%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения – $0,4^0/_{0000}$ для мужчин – $0,6^0/_{0000}$ для женщин – $0,3^0/_{0000}$. Стандартизованные показатели – $0,3^0/_{0000}$, $0,4^0/_{0000}$, $0,2^0/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях состояло на учете 145 больных раком данной локализации (88 мужчин и 57 женщин), болезненность в целом – $1,5^0/_{0000}$ у мужчин – $2,0^0/_{0000}$ у женщин – $1,1^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 22 пациента, больных раком почечной лоханки (13 мужчин и 9 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом и у женщин – $0,2^0/_{0000}$ у мужчин – $0,3^0/_{0000}$, а стандартизованный – $0,1^0/_{0000}$ и $0,2^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 40,6%, для мужчин – 33,3%, женщин – 50,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком почечной лоханки для всего населения – 0,51, мужчин – 0,50, женщин – 0,53.

Последние десять лет в Беларуси раком мочеточника заболело 25 человек в год. В 2010 г. в республике зарегистрировано 23 новых случая рака этой локализации: 17 – среди мужчин и 6 – среди женщин. У 5 больных (21,7%) установлена I стадия, у 7 (30,4%) – II, у 5 (21,7%) – III, у 6 (26,1%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики – $0,2^0/_{0000}$ для мужчин – $0,4^0/_{0000}$ для женщин – $0,1^0/_{0000}$, а стандартизованный в целом и у женщин – $0,1^0/_{0000}$ у мужчин – $0,3^0/_{0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 76 больных (52 мужчины и 24 женщины). Болезненность в целом – $0,8^0/_{0000}$ у мужчин – $1,2^0/_{0000}$ у женщин – $0,5^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 6 больных (4 мужчины и 2 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности в целом по республике и у мужчин – $0,1^0/_{0000}$ у женщин – менее $0,1^0/_{0000}$, а стандартизованный в целом и у женщин – менее $0,1^0/_{0000}$ у мужчин – $0,1^0/_{0000}$.

Одногодичная летальность для всего населения – 18,2%, для мужчин – 28,6%, у женщин в течение года с момента установления диагноза случаев смерти не наблюдалось.

Соотношение смертности и заболеваемости раком мочеточника выглядело следующим образом: 0,26 – среди всего населения, 0,24 – у мужчин, 0,33 – у женщин.

302. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

302.1. 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 – опухоль распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки (почечная лоханка);

T3 – опухоль распространяется на околочеточниковую жировую клетчатку (мочеточник);

T4 – опухоль распространяется на прилежащие органы или, поражая почку, в жировую капсулу почки.

302.2. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортные и паракавальные узлы, а для мочеточника – внутритазовые узлы. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

N – регионарные лимфатические узлы:

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 до 5 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или множественные метастазы до 5 см в диаметре;

N3 – метастаз в лимфатическом узле более 5 см в наибольшем измерении.

302.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы.

302.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N.

302.5. Резюме (табл. 122):

Таблица 122

Ta	Папиллярная неинвазивная карцинома
Tis	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	Субэпителиальная соединительная ткань
T2	Мышечный слой
T3 (почечная лоханка)	Окололоханочная жировая клетчатка или паренхима почки
T3 (мочеточник)	Околочеточниковая жировая клетчатка
T4	Прилежащие органы или жировая капсула почки при ее поражении
N1	Один лимфатический узел ≤ 2 см
N2	Один лимфатический узел от 2 до 5 см или множественные лимфатические узлы ≤ 5 см
N3	> 5 см

302.6. Группировка по стадиям (табл. 123):

Таблица 123

0a стадия	Ta	N0	M0
0is стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
IV стадия	T4	N0	M0
	Любая T	N1–3	M0
	Любая T	Любая N	M1

303. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2004)

303.1. Уротелиальные опухоли.

303.1.1. Инвазивная уротелиальная опухоль:

с плоскоклеточной дифференцировкой;

с железистой дифференцировкой;

гнездный тип;

микротубулярный тип;

другие типы.

303.1.2. Неинвазивные уротелиальные опухоли:

папиллома; инвертированная папиллома;

папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом;

папиллярная карцинома (low grade);

папиллярная карцинома (high grade).

303.2. Плоскоклеточный рак.

303.3. Аденокарцинома.

303.4. Другие.

Гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированный рак.

304. Диагностические мероприятия

304.1. Обязательный объем обследования:

экскреторная урография;

УЗИ органов брюшной полости, малого таза;

компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза;

уретроцистоскопия с или без биопсии;

рентгенография органов грудной клетки;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин);

глюкоза, электролиты (K, Na, Cl), группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, ЭКГ, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам – перед проведением хирургического лечения (дополнительно).

304.2. Дополнительные методы обследования:

ретроградная уретеропиелография;

уретеропиелоскопия с или без биопсии;

остеоцинтиграфия.

305. Общие принципы лечения

305.1. Радикальное хирургическое лечение. Нефроретерэктомия с резекцией устья мочевого пузыря – стандарт хирургического лечения. Операция может выполняться из срединного лапаротомного доступа. Единным 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 водится с использованием одного или двух доступов. Адреналэктомия на стороне поражения выполняется в случае подозрения на метастазирование в надпочечник по данным УЗИ или КТ.

Лимфодиссекция при правосторонних и левосторонних опухолях включает удаление паракавадных, ипсилатеральных общих, наружных подвздошных и запирательных лимфоузлов. При 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 Лъето, 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 (см. гл. 34 «Рак мочевого пузыря (С67)» на с. 387–400). В случае поражения мочевого пузыря тазовые лимфоузлы удаляются с обеих сторон. При обнаружении рака лоханки после гистологического исследования удаленной почки по поводу предполагаемого рака почки уререрэктомия и резекция мочевого пузыря с тазовой лимфодиссекцией должны быть выполнены вторым этапом.

305.2. Органосохраняющее хирургическое лечение. При изолированной опухоли нижней трети мочеточника Ta–T1 G1 выполняется резекция мочеточника с уретеронеоцистоанастомозом. У пациентов с единственной почкой, двусторонним поражением, снижением функции почек может проводиться органосохраняющее лечение, включающее удаление опухоли уретероскопически или через нефростому с помощью резектоскопа или лазера.

305.3. Внутриполостная химио- и 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.

305.4. Системная химиотерапия. Применяется полихимиотерапия у больных метастатическим раком лоханки и мочеточника на основе цисплатина (схемы, аналогичные таковым при раке мочевого пузыря).

305.4.1. M–VAC:

метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

винбластин 3 мг/м² внутривенно струйно во 2-й, 15-й и 22-й дни;

доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин 70 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

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

305.4.2. GC:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;

гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни.

Повторные курсы – каждые 28 дней.

305.4.3. CMV:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред- и постгидратацией;

метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни;

винбластин 4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы – через 3 недели.

306. Наблюдение, сроки и объем обследования

После проведенного лечения по поводу рака почечной лоханки и мочеточника больные должны в течение всей жизни находиться под диспансерным наблюдением.

306.1. Поверхностные опухоли (T_a–T₁):

цитология мочи – через 3 месяца, затем – ежегодно;

цистоскопия – через 3 месяца, затем – ежегодно;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, трансаминазы – через 3 месяца, затем – ежегодно;

рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография и остеосцинтиграфия – по показаниям.

306.2. Инвазивные опухоли (T ≥ 2):

цитология мочи – через 3 месяца, затем – ежегодно;

цистоскопия – через 3 месяца, затем – ежегодно;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, трансаминазы – через 3 месяца, затем – ежегодно;

рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза (либо компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза) – каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем – ежегодно;

остеосцинтиграфия – по показаниям.

306.3. Органосохраняющее лечение:

Экскреторная урография – через 3, 6 месяцев, 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, затем – ежегодно;

цистоскопия, уретероскопия, цитология мочи (в том числе цитология мочи из верхних мочевых путей) при наличии рака *in situ* – каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем – каждые 6 месяцев в течение 5 лет, впоследствии – 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 (С67)

Последние десять лет в Беларуси раком мочевого пузыря ежегодно заболело 1000–1200 человек.

В 2010 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 1193 новых случаев заболевания раком данной локализации: 937 – среди мужчин и 256 – среди женщин. У 660 больных (55,3%) установлена I стадия, у 309 (25,9%) – II, у 138 (11,6%) – III, у 69 (5,8%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком мочевого пузыря для всего населения – $12,3^{0/0000}$, для мужчин – $20,8^{0/0000}$, для женщин – $5,0^{0/0000}$, а стандартизованный – $7,2^{0/0000}$, $15,4^{0/0000}$, $2,4^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях состояло на учете 7228 больных (5598 мужчин и 1630 женщин). Болезненность в целом – $74,8\%_{000}$ у мужчин – $124,2\%_{000}$ у женщин – $31,6\%_{0000}$.

В 2010 г. умерло 398 больных раком мочевого пузыря (335 мужчин и 63 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $4,1^{0/0000}$ у мужчин – $7,4^{0/0000}$ у женщин – $1,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $2,2^{0/0000}$, $5,3^{0/0000}$, $0,5^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 18,3%, мужчин – 18,6%, женщин – 17,4 %.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,33 – среди всего населения, 0,36 – у мужчин, 0,25 – у женщин.

307. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

307.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – признаки первичной опухоли отсутствуют;

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома;

Tis – преинвазивная карцинома – carcinoma 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 другие окружающие органы: 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.

Для определения множественных опухолей к категории T добавляется индекс m. Для определения сочетания рака in situ с любой категорией T добавляется аббревиатура is.

Если при гистологическом исследовании не подтверждается инвазия мышцы, то считается, что опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань.

307.2. Регионарными лимфатическими узлами являются узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Они также включают лимфоузлы вдоль общей подвздошной артерии. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

N – регионарные лимфоузлы:

NX – определить состояние лимфатических узлов не представляется возможным;

N0 – метастазы в регионарных узлах не определяются;

N1 – метастаз в одном лимфоузле малого таза (гипогастральном, obturatorном, наружном подвздошном или пресакральном);

N2 – метастазы во множественных лимфоузлах малого таза (гипогастральных, obturatorных, наружных подвздошных или пресакральных);

N3 – метастаз (-ы) в общем подвздошном лимфоузле (-ax).

307.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;

M1 – есть отдаленные метастазы.

При патологической классификации pTNM категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

307.4. G – гистопатологическая градация:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3–4 – низкодифференцированные, недифференцированные опухоли.

307.5. Резюме (табл. 124):

Таблица 124

Мочевой пузырь	
Ta	Неинвазивная папиллярная
Tis	Carcinoma in situ, или «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

307.6. Группировка по стадиям (табл. 125):

Таблица 125

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a–b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N1–3	M0
	Любая T	Любая N	M1

308. Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря

(ВОЗ, 2004)

308.1. Уротелиальные (переходно-клеточные) опухоли.

308.1.1. Доброкачественные опухоли:

уротелиальная папиллома;
инвертированная папиллома.

308.1.2. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом.

308.1.3. Злокачественные папиллярные опухоли:

папиллярная карцинома (low grade);

папиллярная карцинома (high grade);

папиллярная карцинома с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой.

308.1.4. Злокачественные непапиллярные опухоли:

плоская карцинома in situ;

инвазивная карцинома;

варианты инвазивной карциномы (гнездный тип; микротубулярный; микрокистозный; инвертированный; с плоскоклеточной дифференцировкой; с железистой дифференцировкой; микропапиллярный; саркоматоидный рак; светлоклеточный уротелиальный рак; плазмоцитомоидный рак; с синцитиотрофобластами; с необычной стромальной реакцией).

308.2. Плоскоклеточный рак:

обычный тип;

варианты (веррукозный, базалоидный, с саркоматоидными чертами).

308.3. Аденокарцинома (исходящая из слизистой мочевого пузыря, урахуса, сочетающаяся с экстротифией):

обычный интестинальный тип; муцинозная (включая коллоидную);

перстневидно-клеточная; светлоклеточная;

гепатоидная;

сочетание вышеуказанных типов;

аденокарцинома, иначе не обозначенная.

308.4. Опухоли смешанного клеточного строения.

308.5. Недифференцированный рак:

мелкоклеточный рак;

крупноклеточный нейроэндокринный рак;

лимфоэпителиомоподобный рак;

гигантоклеточный рак;
 недифференцированный рак, иначе не обозначенный.
 308.6. Метастатический рак.

309. Диагностические мероприятия (рис. 14)

309.1. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;
 общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины);

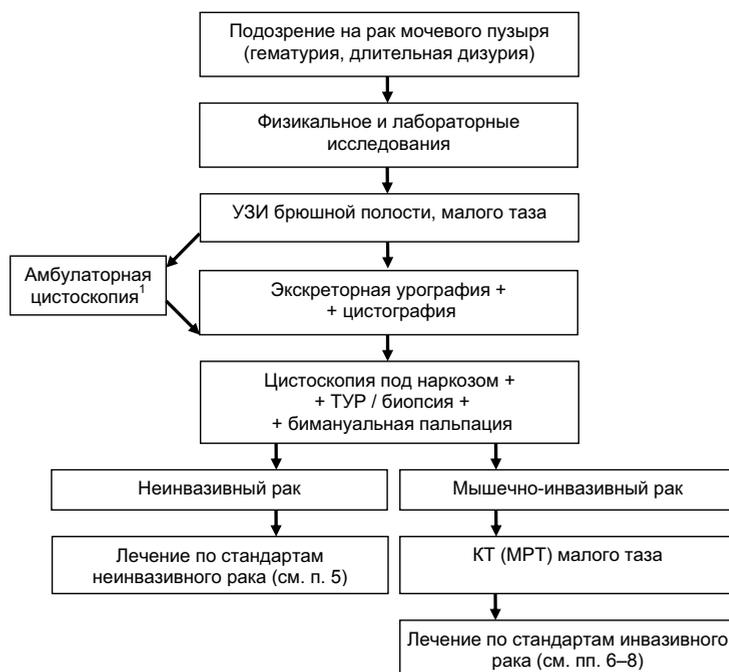
УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
 рентгенография органов грудной клетки;

экскреторная урография с нисходящей цистографией;

уретроцистоскопия с биопсией опухоли и подозрительных участков слизистой и/или трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, бимануальная пальпация;

цистоскопия – на заключительном этапе, если опухоль визуализируется при неинвазивных исследованиях (УЗИ, КТ). Цистоскопия совмещается с удалением опухоли (ТУР) при резектабельности последней;

резецирование основной массы или части опухоли с участком мышечной ткани при мышечно-инвазивных опухолях. В случае планирования радикальной цистэктомии – биопсия простатического отдела уретры. Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны



Примечание:

¹ Цистоскопия выполняется, если данные УЗИ неинформативны.

Рис. 14. Алгоритм диагностики опухолей мочевого пузыря

и мышечного слоя) с учетом данных бимануального исследования и рентгенологических данных;

флуоресцентная цистоскопия – при наличии соответствующего оборудования;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Na, Cl), серореакция на сифилис, группа крови, резус-фактор, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно).

309.2. По показаниям выполняется:

цитологическое исследование мочи;

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография малого таза (при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря);

трансректальное или трансвагинальное УЗИ;

фиброгастродуоденоскопия перед радикальной цистэктомией;

КТ брюшной полости – при подозрении на поражение верхних мочевых путей; остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета – при подозрении на метастатическое поражение.

310. Общие принципы лечения неинвазивных опухолей мочевого пузыря (стадии Tis, Ta и T1)

Используется органосохраняющая тактика (преимущественно ТУР мочевого пузыря).

Адьювантные методы воздействия, из которых наиболее эффективным является внутрипузырное использование вакцины БЦЖ, должны применяться при наличии неблагоприятных факторов риска: высокая степень злокачественности (high grade, G3), опухоли T1G2, рецидивные, множественные опухоли (4 и более), размер опухоли > 5 см, нерадикальные операции (в краях отсечения очаги опухолевого роста), рак in situ, агрессивное течение предопухолевых изменений уротелия.

Тактика лечения неинвазивного рака мочевого пузыря в зависимости от прогностической группы отражена в табл. 126.

Таблица 126

Благоприятный прогноз	ТУР + наблюдение
Опухоли Ta, G1	
Одиночная опухоль T1, G1	ТУР + внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ
Промежуточный прогноз	
Множественные опухоли T1 G1	
Опухоли Ta G2	
Одиночная опухоль T1 G2	ТУР + БЦЖ
Неблагоприятный прогноз	
Множественные опухоли T1 G2	
Опухоли G3	
Рак in situ	

При диффузном нерезектабельном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии, рецидивах опухоли T1 G3, неэффективности или невозможности проведения органосохраняющего лечения должна выполняться органонуносящая операция (радикальная цистэктомия).

310.1. Хирургическое лечение неинвазивного рака мочевого пузыря. Проведение органосохраняющих операций возможно с использованием ТУР или открытой резекции мочевого пузыря.

310.1.1. Трансуретральная резекция – основной метод хирургического лечения неинвазивных опухолей мочевого пузыря. При этом ТУР одновременно и диагностическая процедура (позволяет установить гистологическую форму, стадию заболевания), и прогностические факторы (количество опухолей, их размеры, наличие сопутствующих плоских изменений уротелия).

Проведение ТУР предусматривает удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Для облегчения патоморфологического стадирования рекомендуется фракционное удаление опухолей мочевого пузыря: сначала удаляется экзофитная часть опухоли, затем основание с участками подлежащего мышечного слоя мочевого пузыря, при возможности отдельно срезаются периферические края резекции, и выполняется биопсия дна резекционной раны. Все фракции удаленного материала сдаются отдельно для морфологического исследования.

При наличии участков измененной слизистой, подозрительных на наличие предопухолевой патологии, выполняется их биопсия.

310.1.2. Открытая резекция мочевого пузыря проводится при больших четко ограниченных неинвазивных опухолях и невозможности выполнить ТУР.

310.2. Флуоресцентная цистоскопия. Флуоресцентная цистоскопия в синем свете с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-альфалевулиновой кислоты («Аламин») приводит к значительному увеличению частоты выявления предопухолевых изменений и мелких опухолей мочевого пузыря, невидимых в обычном белом свете, что способствует более радикальному выполнению ТУР. Таким образом, больным неинвазивным раком мочевого пузыря показана флуоресцентная цистоскопия при наличии соответствующего оборудования.

310.3. 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 час еженедельно в течение 6–8 недель;

эпирубицин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно на 1 час еженедельно в течение 6–8 недель;

далее препараты вводятся в тех же дозах 1 раз в месяц в течение 6–12 месяцев.

310.4. Внутрипузырная иммунотерапия.

310.4.1. Показания к внутрипузырному введению вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря. В отличие от химиотерапии, иммунотерапия БЦЖ, кроме снижения частоты рецидивов, приводит к снижению прогрессирования опухоли и способствует увеличению выживаемости больных неинвазивным переходно-клеточным раком. Иммунотерапия БЦЖ показана пациентам с высоким риском рецидива и прогрессирования неинвазивного рака мочевого пузыря (рак *in situ*, размер опухоли более 5 см, стадия T1 G2, мультифокальный рак мочевого пузыря, низкодифференцированные опухоли), а также в случае неэффективности внутрипузырной химиотерапии. Длительная поддерживающая терапия в течение 1–3 лет улучшает результаты лечения больных неинвазивным раком мочевого пузыря с неблагоприятным прогнозом и применяется при низкой степени дифференцировки опухоли и карциноме *in situ*.

310.4.2. Методика внутрипузырной терапии БЦЖ. Внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводят по следующей методике:

БЦЖ для внутрипузырного введения (100–120 мг вакцины) разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и после атравматичной катетеризации мягким катетером вводят в мочевой пузырь на 2 часа.

Для облегчения контакта препарата со всей поверхностью мочевого пузыря пациенту рекомендуется изменять положение тела через определенные промежутки времени. С профилактической целью введение БЦЖ проводят еженедельно в течение 6 недель. При необходимости курс лечения повторяется. Лечение БЦЖ начинается не ранее чем через 2–3 недели после ТУР. Чрезмерное использование смазок для смазки катетера при проведении инстилляции не рекомендуется.

310.4.3. Противопоказания к внутривезикулярному введению БЦЖ:

резко положительная кожная реакция на пробу Манту (в этом случае проводится обследование для исключения туберкулеза);

заболевания аллергической природы;

ранний период (менее 2 недель) после операций на мочевом пузыре (ТУР, резекция мочевого пузыря);

иммунодефицитное состояние (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование; противоопухолевая или иммуносупрессивная терапия);

емкость мочевого пузыря менее 150 мл;

тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;

клинически выраженная инфекция мочевых путей или макрогематурия (до исчезновения симптомов);

травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря (противопоказания для инстилляции БЦЖ в данный день).

310.4.4. Осложнения внутривезикулярной терапии БЦЖ. При проведении внутривезикулярной иммунотерапии БЦЖ могут отмечаться как местные, так и общие реакции.

310.4.4.1. Легкие (90% случаев):

лихорадка < 38,5°; < 48 часов;

слабый или умеренный цистит < 48 часов.

310.4.4.2. Умеренные (3% случаев):

более длительная или высокая лихорадка;

выраженный или более длительный цистит.

310.4.4.3. Тяжелые (1–2% случаев):

аллергические реакции;

инфекции мочеполовых органов (простатит, эпидидимит, орхит, пиелонефрит).

310.4.4.4. Очень тяжелые (до 0,5% случаев):

гепатит;

сепсис.

310.4.5. Принципы лечения осложнений внутривезикулярной терапии БЦЖ.

310.4.5.1. Легкие: специфического лечения не требуется. Для облегчения симптомов могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты. Курс иммунотерапии продолжается.

310.4.5.2. Умеренные и тяжелые: терапия БЦЖ прерывается до купирования симптомов. Выполняется посев мочи, назначается эмпирическая терапия (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сут.).

При неэффективности эмпирической терапии – изониазид 300 мг/сут. до купирования симптомов (курс – не менее 15 дней). Вопрос о продолжении БЦЖ решается в индивидуальном порядке с учетом прогноза по основанному заболеванию.

310.4.5.3. Очень тяжелые: требуется интенсивная терапия в условиях стационара. Обычно назначается изониазид 300 мг/сут., рифампицин 600 мг/сут., преднизолон 40 мг/сут. до купирования сепсиса с последующим снижением

дозы. Лечение изониазидом и рифампицином продолжают в тех же дозах в течение 3–6 месяцев. Дальнейшее проведение терапии БЦЖ противопоказано.

310.4.6. Схемы внутрипузырной иммунотерапии с использованием БЦЖ.

310.4.6.1. Индукционный курс.

310.4.6.1.1. БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины растворяют в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутрипузырно на 2 часа, 6 еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР).

310.4.6.1.2. Смесь БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины и 6 млн ЕД интерферона-альфа-2b растворяют в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутрипузырно на 2 часа, 6 еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР).

310.4.6.2. Поддерживающая терапия (после завершения индукционного курса):

БЦЖ внутрипузырно на 2 часа, 1 раз в 4 недели до 1 года после ТУР;

по три еженедельных инстилляций БЦЖ внутрипузырно на 2 часа через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев после ТУР (схема SWOG, рис. 15).

310.4.7. Правила хранения и транспортировки вакцины БЦЖ. Препарат необходимо хранить при температуре + 8°. Транспортировка возможна всеми видами транспорта при температуре не выше + 8° в термоконтанере.

311. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (стадии T2–T4)

При первичном обращении мышечно-инвазивная опухоль выявляется у 50% больных 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.

311.1. Хирургическое лечение. При инвазивном раке мочевого пузыря применяются органосохраняющие (ТУР и резекция мочевого пузыря) и органоуносящие (радикальная цистэктомия с отведением мочи) операции. ТУР может также использоваться в качестве паллиативного метода остановки кровотечения при поздних стадиях РМП.

311.1.1. Органосохраняющие операции. Показания к резекции мочевого пузыря: одиночная инвазивная опухоль в пределах мышечной стенки мочевого пузыря, низкая степень злокачественности опухоли, первичная (нерецидив-



Рис. 15. Схема БЦЖ-терапии

ная) опухоль, расстояние от опухоли до шейки мочевого пузыря не менее 2 см, отсутствие дисплазии и рака *in situ* при биопсии свободной от опухоли слизистой мочевого пузыря.

В ходе операции необходимо отступить от видимого края опухоли как минимум на 2 см с полным выделением пораженной стенки. Резекция мочевого пузыря должна быть произведена на всю глубину, включая удаление прилежащей части перивезикального жира, с гистологическим исследованием краев резекционной раны. Операция сочетается с обязательной тазовой лимфодиссекцией. Последняя включает удаление наружных и внутренних подвздошных и запирающих лимфатических узлов от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия. При метастатическом поражении лимфоузлов объем лимфодиссекции может быть расширен.

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.

311.1.2. Радикальная цистэктомия – стандартная операция при инвазивном раке мочевого пузыря. Данная операция включает удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой у предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1–2 см проксимальной уретры у мужчин, матки с придатками, передней стенки влагалища и уретры – у женщин. Во всех случаях выполняется тазовая лимфодиссекция.

Лимфодиссекция при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря включает удаление наружных, внутренних подвздошных, запирающих лимфатических, а также общих подвздошных лимфоузлов. Расширение объема лимфодиссекции краниально до бифуркации аорты может способствовать радикальности операции и увеличивать выживаемость больных. При лимфодиссекции рекомендуется удаление как минимум 15 лимфатических узлов.

311.1.3. Отведение мочи. Методы отведения мочи после цистэктомии можно условно свести в четыре группы.

1. Отведение мочи на кожу без создания механизмов, удерживающих мочу (неконтинентные):
уретерокутанеостомия;
операция Бриккера.
2. Отведение мочи в непрерывный кишечник:
уретеросигмостомия;
операция Mainz-II.
3. Отведение мочи на кожу с созданием механизмов, удерживающих мочу (континентный, «сухая стома»):
операция Кокка;
резервуар Индиана (Indiana-pouch);
резервуар РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.
4. Ортопическая реконструкция мочевого пузыря:
илеоцистопластика по Hautmann;
илеоцистопластика по Studer.

311.1.3.1. 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 больных 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 больных как паллиативная операция. Наиболее удобный в этом отношении – метод отведения мочи в изолированный сегмент тонкой кишки, один конец которой в виде стомы выведен на кожу (операция Бриккера). 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 Бриккера необходимо использование специальных клеящихся мочеприемников.

311.1.3.2. Отведение мочи в непрерывный кишечник – более удобный методом для больных, поскольку при этом нет открытых стом. Наиболее часто используются различные методики уретеросигмоанастомоза. Основной недостаток – большое количество поздних осложнений, обуславливающих высокую смертность. Поэтому эта методика в целом не рекомендуется и должна применяться лишь в исключительных случаях. Модификация по Mainz-II может снизить количество поздних осложнений операции.

311.1.3.3. Ортотопическая реконструкция мочевого пузыря. Оптимальный вариант отведения мочи – создание искусственного «мочевого пузыря» из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания.

Показания к операции:

- возможность выполнения радикальной цистэктомии;
- удовлетворительная функция почек (креатинин < 150 мкмоль/л);
- отсутствие метастазов (N0 M0);
- отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры.

Из методик операции наибольшее распространение получили методики U. Studer и E. Hautmann.

311.1.3.4. Гетеротопический катетеризируемый резервуар («сухая стома»). Выполнение ортотопической реконструкции мочевого пузыря невозможно у больных с поражением мочеиспускательного канала. Для данной категории пациентов предложена операция формирования гетеротопического континентного резервуара. Наиболее известной операцией подобного плана является методика формирования резервуара Кокка (Kock N.G.), предложенная в 1972 г. Может применяться также операция, разработанная в 2002 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

311.2. Дистанционная лучевая терапия. Для проведения лучевой терапии обязательно гистологическое подтверждение диагноза. При лечении рака мочевого пузыря лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и как составная часть комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия как самостоятельный метод применяется в виде радикального, паллиативного и симптоматического курсов.

311.2.1. Лучевая терапия по радикальной программе проводится только при противопоказаниях к радикальной операции и отказе больного от хирургического лечения.

Лучевая терапия по радикальной программе осуществляется с помощью тормозного излучения (6–23 МэВ) линейного ускорителя или гамма-терапии (1,25 МэВ) в традиционном режиме фракционирования (РОД 2 Гр, СОД 60–64 Гр) в течение 6–6,5 недель (ритм облучения – 5 раз в неделю) непрерывным или расщепленным курсом. При этом сначала облучается весь таз до СОД 40–45 Гр, затем в том же режиме только зона мочевого пузыря до СОД 64 Гр.

Химиолучевая терапия. Наилучшие результаты консервативного лечения рака мочевого пузыря достигаются при использовании химиолучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия (тормозным излучением 6–23 МэВ или гамма-терапия 1,25 МэВ) осуществляется в традиционном режиме (РОД 1,8–2 Гр, СОД 40 до Гр) на фоне химиотерапии цисплатином. Цисплатин вводится в дозе 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–5-й и 36–40-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 может выполняться цистэктомия (при согласии больного на операцию и функциональной переносимости оперативного вмешательства).

311.2.2. Паллиативная лучевая терапия. Показанием к паллиативной лучевой терапии является стадия Т4. Обычно используются меньшие дозы облучения (30–40 Гр) с разовой дозой в 2–4 Гр. Плохое общее состояние (индекс Карновского ниже 50%) и значительное уменьшение емкости мочевого пузыря – противопоказания к паллиативной лучевой терапии. Такое лечение, в основном, приводит к симптоматическому эффекту, который преимущественно ограничивается уменьшением выраженности макрогематурии. Какого-либо влияния на продолжительность жизни не наблюдается. Через 3 недели выполняется цистоскопия и УЗИ. При получении эффекта возможно продолжение лучевой терапии до СОД 60–64 Гр. При этом у части больных процесс становится резектабельным и появляется возможность выполнения радикальной операции.

311.2.3. Симптоматическая лучевая терапия при раке мочевого пузыря используется как разновидность паллиативной лучевой терапии для снятия отдельных проявлений заболевания и облегчения состояния больного (как правило, это облучение метастазов опухоли для уменьшения выраженности болевого синдрома).

Использование лучевой терапии после операции показано при нерадикальных операциях (R1–R2). Используется суммарная очаговая доза 60–64 Гр в режиме обычного фракционирования (2 Гр) при пятидневном ритме облучения.

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 с помощью рентгенсимулятора предусматривает: положение больного на спине; пустой мочевой пузырь; обязательный учет информации, полученной при КТ/МРТ; 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).

Облучение всего таза осуществляется с 4 полей (переднего, заднего и двух боковых) Переднее и заднее поля: верхняя граница – верхняя граница S2, нижняя граница – на 1 см ниже нижнего края запирающего отверстия, боковые границы – 1–1,5 см латеральнее наружного края таза (в наибольшем измерении). Головки бедренных костей, анальный канал и прямая кишка максимально защищаются блоками. Боковые поля: передняя граница – 1,5 см впереди от передней поверхности контрастированного мочевого пузыря, задняя граница – на 2,5 см взади от задней стенки мочевого пузыря. Прицельное облучение

(boost) предусматривает использование двух (противолежащих) или трех (прямого переднего и двух боковых) полей. В зону облучения включается весь мочевого пузырь + 2 см за его пределами (если опухоль определяется нечетко). В случае хорошей визуализации опухоли при предлучевой подготовке поля облучения включают опухоль + 2 см за ее границами.

Стандарт планируемого объема облучения – 90% изодоза мочевого пузыря и 1,5–2 см за его пределами.

311.3. Системная химиотерапия. Химиотерапия может использоваться самостоятельно при нерезектабельном и метастатическом раке мочевого пузыря как паллиативный метод, а также в виде неoadъювантного и адъювантного курсов у отдельных больных инвазивным раком мочевого пузыря.

311.3.1. Неoadъювантная полихимиотерапия используется у больных инвазивным раком мочевого пузыря, которым в ходе трансуретральной резекции удалена видимая опухоль до здоровых тканей при высокой или умеренной степени дифференцировки. Проводится 3–4 курса полихимиотерапии по схеме M–VAC. Для усиления эффекта неoadъювантная полихимиотерапия выполняется на фоне внутривезикулярной иммунотерапии интерлейкином-2. Препарат вводят в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения – 3 часа. Второе введение производят через 3 часа после первого. Количество инстилляций на курс одному больному составляет 10. Препарат вводят 5 дней подряд (в промежутке с 15 по 22-й дни курса M–VAC).

Через 3–4 недели после окончания выполняется (обязательно) ТУР мочевого пузыря, в ходе которой проводится глубокая биопсия места расположения опухоли. В случае полной морфологической регрессии в дальнейшем осуществляется динамическое наблюдение за больным. Если при гистологическом исследовании удаленного материала выявляется мышечно-инвазивный рак, назначается радикальная цистэктомия.

Кроме того, возможно использование 3–4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии с последующим выполнением радикальной цистэктомии вне зависимости от местного эффекта.

311.3.2. Адъювантная полихимиотерапия может проводиться после радикальной цистэктомии у отдельных больных с высоким риском прогрессирования рака (pT3–pT4 или pN+).

311.3.3. Паллиативная полихимиотерапия. Проведение цисплатинсодержащей полихимиотерапии сопровождается полной регрессией опухоли у 40–70% больных. Схемы на основе карбоплатина малоэффективны. Стандартные схемы 1-й линии химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря – M–VAC и GC. Медиана выживаемости при проведении химиотерапии – 12–14 месяцев.

311.3.4. Схемы полихимиотерапии.

311.3.4.1. M–VAC:

метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

винбластин 3 мг/м² внутривенно струйно во 2-й, 15-й и 22-й дни;

доксорубин 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин 70 мг/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин с пре- и постгидратацией во 2-й день.

Химиопрепараты вводятся в 15-й и 22-й дни только при уровне лейкоцитов > 2,5 × 10⁹ и тромбоцитов > 100 × 10¹². Повторные курсы – каждые 28 дней.

311.3.4.2. GC:

цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;

гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни.

Повторные курсы – каждые 28 дней.

311.3.4.3. CMV:

цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин

с пред- и постгидратацией во 2-й день;

метотрексат 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни;

винбластин 4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы – через 3 недели.

311.3.4.4. PC:

паклитаксел 200 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия в 1-й день;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 15–30 мин после окончания введения паклитаксела в 1-й день.

Повторные курсы – через 21 день.

312. Наблюдение за больными раком мочевого пузыря

312.1. Наблюдение после органосохраняющего лечения неинвазивного рака мочевого пузыря (стадии Ta, T1, Tis):

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

Объем обследования:

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

уретроцистоскопия (чередуются с УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза).

312.2. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (стадии T2–T4):

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

Объем обследования:

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

УЗИ ОБП, забрюшинного пространства и малого таза;

цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций);

рентгенография органов грудной клетки;

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография; остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета (при подозрении на метастатическое поражение) – по показаниям.

312.3. Наблюдение после отведения мочи с созданием резервуаров (ортопическая реконструкция, гетеротопический континентный резервуар).

Кроме методов, указанных в п. 312.2, пациенты после отведения мочи с созданием резервуаров нуждаются в мониторинге с целью исключения специфических осложнений отведения мочи, поэтому дополнительно проводятся:

биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, электролиты);

общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты);

кислотно-щелочное состояние крови;

общий анализ мочи, посев мочи (по показаниям).

313. Тактика лечения рака мочевого пузыря

Тактика лечения рака мочевого пузыря изложена в виде схемы (рис. 16).

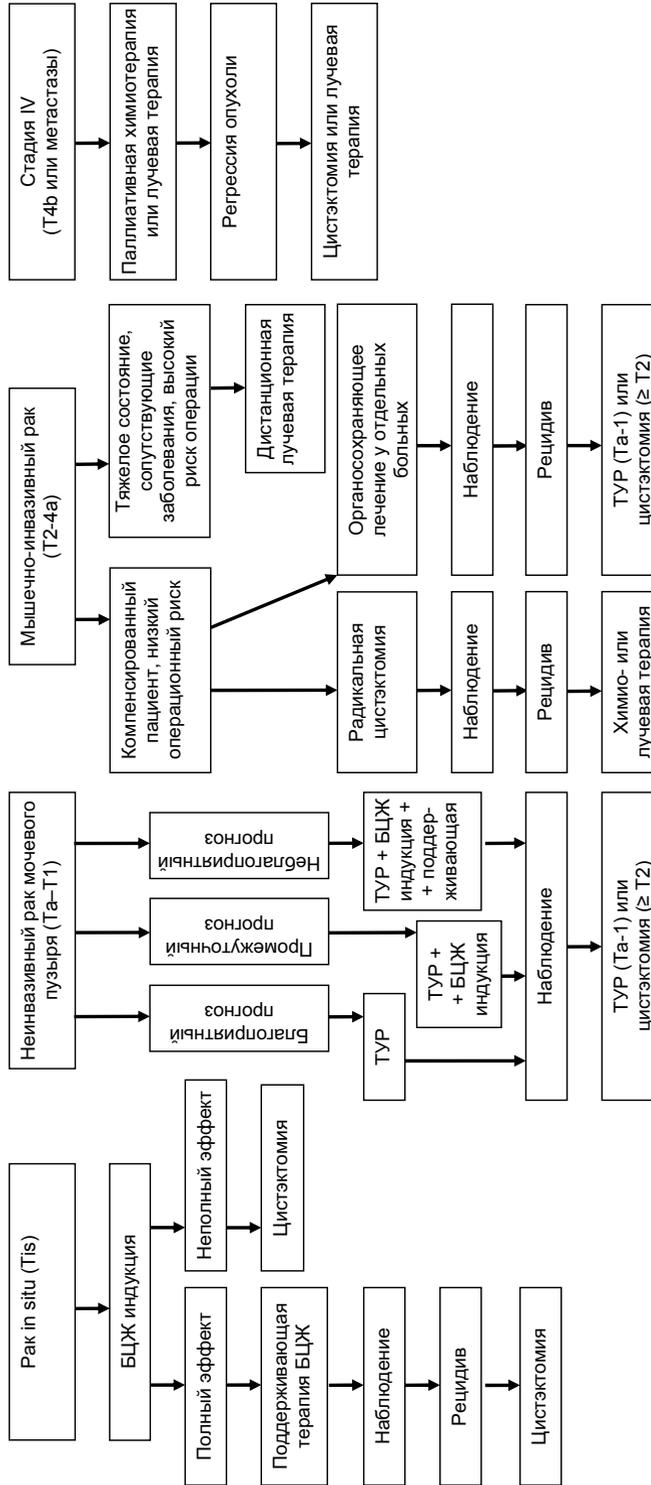


Рис. 16. Тактика лечения рака мочевого пузыря

ГЛАВА 35

НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (С70–72, С75, С79, D32, D33, D35, D42–44)

У взрослых наиболее часто встречаются нейроэпителиальные опухоли (глиомы) (58%) и менингиомы (28%). Опухоли головного мозга составляют 92%, опухоли спинного мозга – 8%.

В последние десять лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) (мозговых оболочек, головного мозга, других отделов ЦНС) заболело в среднем 450–550 человек.

В 2010 г. в республике зарегистрирован 551 новый случай злокачественных опухолей этих локализаций: 279 – среди мужчин и 272 – среди женщин, причем 491 случай (89,1%) злокачественных опухолей пришелся на опухоли головного мозга.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями ЦНС для всего населения республики составил $5,7^{0/0000}$ для мужчин – $6,2^{0/0000}$, для женщин – $5,3^{0/0000}$, а стандартизованные показатели – $4,9^{0/0000}$, $5,6^{0/0000}$, $4,3^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2735 больных (1262 мужчины и 1473 женщины). Болезненность в целом – $28,3^{0/0000}$ у мужчин – $28,0^{0/0000}$ у женщин – $28,7^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 392 пациента (по 196 мужчин и женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $4,1^{0/0000}$ у мужчин – $4,3^{0/0000}$ у женщин – $3,8^{0/0000}$, а стандартизованный – $3,1^{0/0000}$, $3,5^{0/0000}$, $2,7^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 47,8%, у мужчин – 49,6%, у женщин – 46,1%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,70 – у мужчин, 0,72 – у женщин.

314. Классификация

Для первичных опухолей головного мозга TNM-классификация не применяется в связи с редкостью их распространения за пределы головного мозга.

Для медуллобластомы используется система стадирования ТМ по Chang и Harisiadis.

314.1. Т – первичная опухоль:

Т1 – опухоль менее 3 см в диаметре расположена в классической срединной позиции в черве, крыше IV желудочка и реже в полушариях мозжечка;

Т2 – опухоль диаметром не менее 3 см прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек;

T3a – опухоль прорастет в соседние структуры или полностью заполняет IV желудочек, распространяясь в водопровод мозга, срединную апертуру IV желудочка (Мажанди) или латеральную апертуру IV желудочка (Люшка), что приводит к развитию тяжелой гидроцефалии;

T3b – опухоль исходит из крыши IV желудочка или ствола мозга и заполняет IV желудочек;

T4 – опухоль прорастает через водопровод мозга, переходит на III желудочек или срединный мозг, распространяется на верхний отдел спинного мозга.

314.2. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков явного субарахноидального или отдаленного гематогенного распространения опухоли;

M1 – микроскопические клетки опухоли найдены в ликворе;

M2 – большие узлы опухоли обнаруживаются в субарахноидальном пространстве мозжечка либо мозга, или в III, или в боковых желудочках;

M3 – большие метастатические узлы в субарахноидальном пространстве спинного мозга;

M4 – метастазы вне ЦНС.

314.3. Определение степени злокачественности (G) опухолей ЦНС основано на выявлении определенных гистологических признаков и ретроспективном анализе клинического течения конкретных гистологических форм новообразований. Каждой нозологической форме соответствует своя степень злокачественности.

К опухолям ЦНС GI относят новообразования с низким пролиферативным потенциалом и с минимальной ядерной атипией, которые могут быть излечены путем хирургического удаления.

Опухоли ЦНС GII характеризуются инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию. Также некоторые типы опухолей GII (диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные глиомы) обладают способностью к повышению степени злокачественности (например, низкоклеточная диффузная астроцитома с течением времени может трансформироваться в анапластическую астроцитому и глиобластому).

К опухолям ЦНС GIII относятся новообразования с гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность. В большинстве случаев больным с опухолями GIII необходимо проведение адьювантной лучевой и/или химиотерапии.

Опухоли ЦНС GIV – цитологически злокачественные новообразования с высоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией. Опухоли ЦНС GIV часто проявляются быстрым прогрессированием заболевания и смертельным исходом. Примеры опухолей ЦНС GIV: глиобластома, большинство эмбриональных опухолей, многие саркомы. Хотя это и не неотъемлемые признаки, тем не менее, широкое распространение инфильтрации на окружающие ткани и склонность к краниоспинальному распространению также характерны для некоторых новообразований ЦНС GIV (медуллобластома).

К опухолям низкой степени злокачественности (low grade) принадлежат опухоли GI–II, к высокой (high grade) – GIII–IV.

315. Градация астроцитом

Для определения степени злокачественности диффузных астроцитом по ВОЗ рекомендуется трехступенная система (модификация St. Anne-Mayo), основанная на оценке ряда гистологических критериев (табл. 127).

Таблица 127

Система определения степени злокачественности диффузных астроцитом		
Степень злокачественности (G)	Определение опухоли	Гистологические критерии
II	Диффузная астроцитомы	Ядерная атипия
III	Анапластическая астроцитомы	Ядерная атипия и митозы
IV	Глиобластома	Ядерная атипия и митозы, эндотелиальная пролиферация и/или некрозы

316. Гистологическая классификация опухолей нервной системы

Гистологическая классификация опухолей нервной системы (ВОЗ, 2007) рассмотрена в табл. 128.

Таблица 128

Тип опухоли 1	Код 2 МКБ	Степень злокачественности (G)
Нейроэпителиальные опухоли		
Астроцитарные опухоли		
Пилоцитарная астроцитомы	9421/1	GI
Пиломиксоидная астроцитомы	9425/3 ³	GII
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы	9384/1	GI
Плеоморфная ксантоастроцитомы	9424/3	GII
Диффузная астроцитомы	9400/3	GII
Фибриллярная	9420/3	GII
Протоплазматическая	9410/3	GII
Тучноклеточная (гемистоцитарная)	9411/3	GII
Анапластическая астроцитомы	9401/3	GIII
Глиобластома	9440/3	GIV
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3	GIV
Глиосаркома	9442/3	GIV
Глиоматоз мозга	9381/3	GIII
Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома	9450/3	GII
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3	GIII
Олигоастроцитарные опухоли		
Олигоастроцитомы	9382/3	GII
Анапластическая олигоастроцитомы	9382/3	GIII
Эпендимальные опухоли		
Миксопапиллярная эпендимомы	9394/1	GI
Субэпендимомы	9383/1	GI
Эпендимомы	9391/3	GII

Продолжение таблицы на с. 404

Начало таблицы на с. 403

Клеточная	9391/3	GII
Папиллярная	9393/3	GII
Светлоклеточная	9391/3	GII
Таницитарная	9391/3	GII
Анапластическая эпендимома	9392/3	GIII
Опухоли хориоидного сплетения		
Папиллома хориоидного сплетения	9390/0	GI
Атипическая папиллома хориоидного сплетения	9390/1 ³	GII
Карцинома хориоидного сплетения	9390/3	GIII
Другие нейроэпителиальные опухоли		
Астробластома	9430/3	Неясна
Хордоидная глиома третьего желудочка	9444/1	GII
Ангиоцентрическая глиома	9431/1 ³	GI
Нейрональные, смешанные глионейрональные опухоли		
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)	9493/0	GI
Десмопластическая инфантильная астроцитома / ганглиоглиома	9412/1	GI
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0	GI
Ганглиоцитома	9492/0	GI
Ганглиоглиома	9505/1	GI
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3	GIII
Центральная нейроцитома	9506/1	GII
Экстравентрикулярная нейроцитома	9506/1 ³	GII
Мозжечковая липонейроцитома	9506/1 ³	GII
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1 ³	GI
Розеткообразующая глионейрональная опухоль четвертого желудочка	9509/1 ³	GI
Спинальная параганглиома (терминальной нити конского хвоста)	8680/1	GI
Опухоли шишковидной железы		
Пинеоцитома	9361/1	GI
Пинеобластома	9362/3	GIV
Папиллярная опухоль шишковидной железы	9395/3 ³	GII–III
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной степени дифференцировки	9362/3	GII–III
Эмбриональные опухоли		
Медуллобластома	9470/3	GIV
Десмопластическая / нодулярная медуллобластома	9471/3	GIV
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3 ³	GIV
Анапластическая медуллобластома	9474/3 ³	GIV
Крупноклеточная медуллобластома	9474/3	GIV

Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (ПНЕО)	9473/3	GIV
Нейробластома ЦНС	9500/3	GIV
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3	GIV
Медуллоэпителиома	9501/3	GIV
Эпендимобластома	9392/3	GIV
Атипическая тератоидная / рабдоидная опухоль	9508/3	GIV
Опухоли оболочек мозга		
Опухоли из менинготелиальных клеток		
Менингиома	9530/0	GI
Менинготелиоматозная	9531/0	GI
Фиброзная (фибробластическая)	9532/0	GI
Переходная (смешанная)	9537/0	GI
Псаммоматозная	9533/0	GI
Ангиоматозная	9534/0	GI
Микрокистозная	9530/0	GI
Секреторная	9530/0	GI
С обилием лимфоцитов и плазмоцитов	9530/0	GI
Метапластическая	9530/0	GI
Хордоидная	9538/1	GII
Светлоклеточная	9538/1	GII
Атипическая	9539/1	GII
Папиллярная	9538/3	GIII
Рабдоидная	9538/3	GIII
Анапластическая (злокачественная)	9530/3	GIII
Мезенхимальные опухоли оболочек (неменинготелиоматозные)		
Липома	8850/0	GI
Ангиолипома	8861/0	GI
Гибернома	8880/0	GI
Липосаркома	8850/3	GIII
Солитарная фиброзная опухоль	8815/0	GI
Фибросаркома	8810/3	GIII
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8830/3	GIII
Лейомиома	8890/0	GI
Лейомиосаркома	8890/3	GIII
Рабдомиома	8900/0	GI
Рабдомиосаркома	8900/3	GIII
Хондрома	9220/0	GI
Хондросаркома	9220/3	GIII
Остеома	9180/0	GI
Остеосаркома	9180/3	GIII
Остеохондрома	9210/1	GI

Продолжение таблицы на с. 406

Туберозный склероз		
Синдром Ли–Фраумени		
Синдром Коудена		
Синдром Тюрко		
Синдром Горлина		

Примечания:

¹ В таблице не приведена классификация опухолей черепных и спинномозговых нервов, нейробластные опухоли (ольфакторная нейробластома / нейроэпителиома, нейробластома надпочечника и симпатической нервной системы).

² По международной классификации болезней для онкологии (МКБ; ICD–O) и систематизированной медицинской номенклатуре (<http://snomed.org>) биологический потенциал опухолей обозначается с помощью морфологического кода.

Код /0 применяется для обозначения биологического потенциала доброкачественных опухолей, /1 – обозначения биологического потенциала опухолей с неопределенным или промежуточным злокачественным потенциалом, код /3 – для злокачественных опухолей.

³ Коды, обозначенные (*), предложены в 4-м издании МКБ (ICD–O) и в настоящий момент являются предметом дискуссий.

317. Прогностические факторы

У больных с первичными опухолями головного мозга основные прогностические критерии – гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей. При этом крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с глиобластомой. Смешанная анапластическая олигоastroцитомы и анапластическая astroцитомы занимают промежуточное положение. А вот молекулярно-цитогенетические особенности опухоли – важные критерии.

В ряде случаев прогноз заболевания зависит не от степени злокачественности, а от локализации опухоли и возможности ее тотального удаления.

Кроме того, прогноз заболевания находится в обратной зависимости от возраста пациента и в прямой зависимости от общего клинического состояния пациента (шкала Карновского).

318. Диагностические мероприятия

При наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы необходимы:

сбор анамнеза;

общее физикальное обследование;

осмотр невролога и нейрохирурга;

осмотр офтальмолога;

спондилография в двух проекциях (при необходимости в дополнительных укладках – при опухоли спинного мозга);

МРТ головного и спинного мозга (с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах (T1, T2 и с подавлением сигнала от свободной жидкости);

КТ с контрастным усилением головного или спинного мозга (дополнительно);

рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (при подозрении на метастатический характер опухоли);

КТ органов грудной клетки и брюшной полости и другие методы исследования по решению консилиума в составе нейрохирурга и онколога (при подозрении на метастатический характер опухоли);

нейронавигационная или стереотаксическая биопсия – в случае затрудненного дифференциального диагноза (воспалительные и дегенеративные

заболевания ЦНС, метастатическое поражение и др.), а также в случаях, когда хирургическое удаление опухоли нецелесообразно или невозможно.

Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического исследований с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли. Морфологическое исследование дополняется молекулярно-цитогенетическим анализом (в частности, хромосомной транслокацией-делецией хромосомы 1p и 19q для олигодендроглиом, метилированием промотора MGMT для глиобластом).

Также необходимы лабораторные исследования:

определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – Na, K, Mg, Cl);

коагулограмма (по показаниям).

Дополнительные методы обследования:

прямая или КТ-ангиография сосудов головного мозга (по показаниям);

функциональная МРТ, МРТ-диффузия, МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия (по показаниям).

319. Общие принципы лечения

Общие принципы лечения изложены в виде схем (рис. 17, 18).

Лечение больных с новообразованиями ЦНС проводится только в специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных учреждениях. В настоящее время стандартные методы лечения опухолей ЦНС – хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Первый этап – хирургическое вмешательство (лечебное или диагностическое). Далее учитывается гистологическая форма и степень злокачественности, распространение процесса, размеры и локализация опухоли.

Хирургическое вмешательство проводится в нейрохирургических отделениях, после чего пациенты для дальнейшего лечения направляются в учреждения онкологического профиля, куда передаются данные общеклинического обследования, описание хирургического вмешательства, парафиновых блоков биоптатов, дооперационной и послеоперационной МРТ и/или КТ в формате DICOM на электронных носителях.

320. Хирургическое лечение

Задачи хирургического этапа следующие: обеспечить максимальное удаление новообразования с соблюдением принципов анатомической и функциональной доступности, установить точный морфологический диагноз, уменьшить эффект объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшить дислокацию мозга в полости черепа, нормализовать или восстановить ликвороциркуляцию.

После полного или частичного удаления злокачественных супратенториальных нейроэпителиальных опухолей головного мозга (морфологически подтвержденных путем срочного гистологического исследования), а также рецидивных опухолей целесообразно проведение локальной химиотерапии с использованием препарата «Цисплацел».

Противопоказания к хирургическому вмешательству: соматическая патология в стадии декомпенсации; наличие гнойно-воспалительных заболеваний

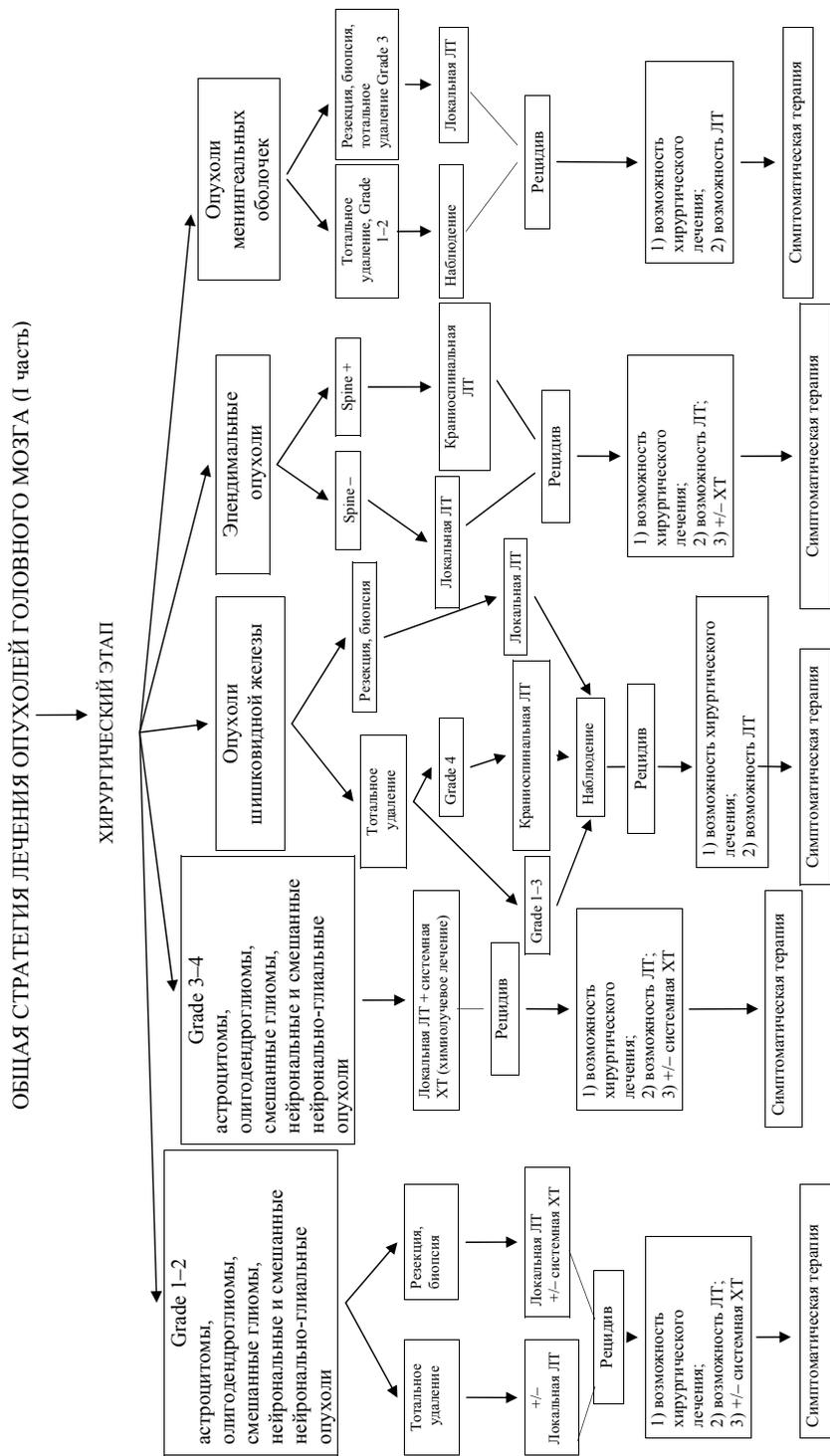


Рис. 17. Общие принципы лечения

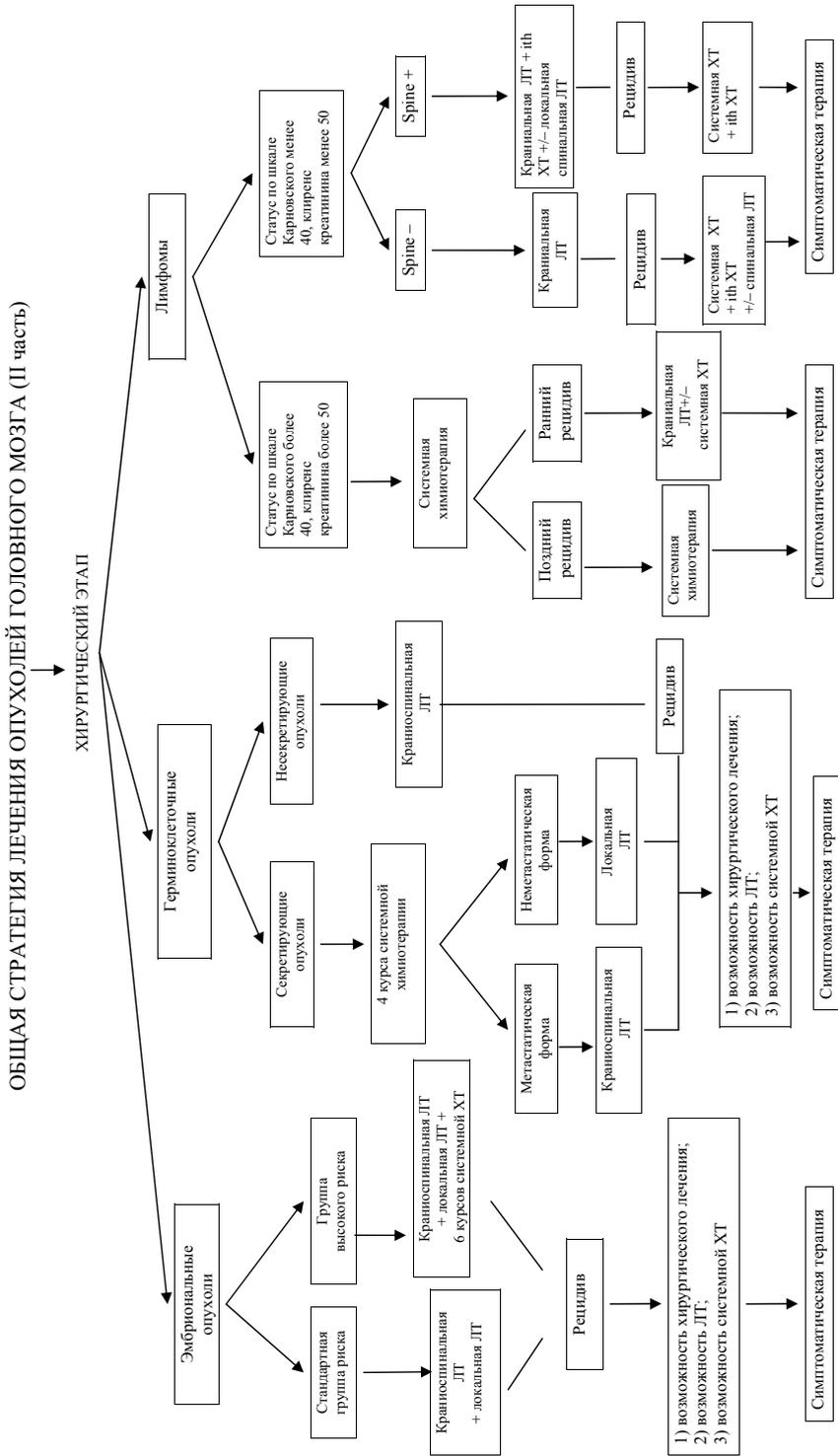


Рис. 18. Общие принципы лечения

с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций – до излечения.

320.1. Предоперационная подготовка:

назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 12 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон) однократно (утром в течение 2–3 суток перед хирургическим вмешательством);

при наличии эпилептических припадков – топирамат в дозе 0,2–0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки, или карбамазепин в дозе 0,2 г 2–4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков (противосудорожные препараты в целях профилактики не назначаются);

коррекция общесоматических нарушений;

непосредственно перед операцией – катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (при наличии варикозной болезни, всем пациентам старше 40 лет).

320.2. Объем хирургического вмешательства.

320.2.1. Нейроэпителиальные опухоли:

полное удаление – новообразование удаляется в пределах видимой здоровой ткани;

частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью;

биопсия опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования;

симптоматические операции – восстановление проходимости ликворных путей и др.

320.2.2. Менинготелиальные опухоли.

Для формализации степени радикальности операций при менингиомах используется шкала Симпсона:

тип 1 – макроскопически полное удаление опухоли с иссечением ТМО в месте исходного роста опухоли и резекцией всей пораженной кости;

тип 2 – макроскопически полное удаление с коагуляцией ТМО в месте исходного роста;

тип 3 – макроскопически полное удаление без иссечения или коагуляции ТМО в месте исходного роста и/или без резекции всей пораженной кости;

тип 4 – частичное удаление опухоли;

тип 5 – биопсия или декомпрессия.

Обязательно должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования, для которого берется биоптат в объеме не менее 1 см³ (за исключением случаев, когда выполняется стереотаксическая биопсия). Для дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследования и молекулярно-цитогенетический анализ.

320.2.3. Метастатические опухоли головного мозга. Вопрос о хирургическом лечении рассматривается при наличии в головном мозгу от 1 до 3 метастазов (тотальное simultанное или этапное удаление опухоли). При локализации или распространении метастаза (-ов) на подкорковые центры и ядра и другие жизненно важные структуры головного мозга, травматизация которых сопряжена с высоким риском фатальных осложнений, хирургическое лечение не показано.

Тактика лечения пациентов с неудаляемыми солитарными метастазами, множественными метастазами в головном мозгу, неизлеченной первичной

опухолью, наличии экстрацеребральных метастазов определяется консилиумом в составе нейрохирурга, онколога, радиационного онколога.

При метастазе в головном мозгу из невыявленного первичного очага и невозможности его удаления выполняется открытая биопсия / резекция метастаза или стереотаксическая биопсия (предпочтительный вариант, если предполагается нехирургическое лечение). Во время операции должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования биопсийного материала.

До выполнения биопсии (при подозрении по данным нейровизуализации на метастатическую природу новообразования в головном мозгу) или при направлении пациента к онкологу проводится системное обследование с целью выявления первичного опухолевого очага (по согласованию с онкологом):

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза;
остеосцинтиграфия (для пациентов с жалобами на боли в костях);
маммография.

320.2.4. Злокачественные новообразования спинного мозга. При локализации опухоли в поверхностных отделах спинного мозга целесообразно проводить удаление новообразования (полное или частичное).

Вопрос об объеме хирургического вмешательства при интрамедуллярном новообразовании решается индивидуально: определяется особенностями опухолевого роста и состоянием пациента.

320.3. Контрольное обследование больных после операции. После хирургического вмешательства по поводу новообразования головного или спинного мозга для уточнения степени радикальности удаления в обязательном порядке производится контрольное интраскопическое обследование (МРТ и/или КТ). МРТ выполняется не позднее чем через 24 часа после операции, КТ – на 2–10-е сутки после операции.

321. Специальное лечение в послеоперационном периоде

Лучевой терапии принадлежит важная роль в лечении ряда опухолей головного мозга у взрослых. В случаях, когда лучевая терапия – обязательный компонент лечения, больные после заживления операционной раны и при отсутствии угрозы послеоперационных осложнений переводятся из нейрохирургического отделения в онкологическое учреждение для дальнейшего проведения специального лечения. Лучевую терапию начинают на 14–56 сутки после хирургического вмешательства.

Во всех остальных случаях вопрос о необходимости лучевой терапии решается консилиумом в составе радиационного онколога, клинического онколога, нейрохирурга.

Противопоказания к проведению лучевой терапии:

некупируемая тяжесть состояния больного;
отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Химиотерапия – важный компонент лечения при высокозлокачественных астроцитоммах, олигодендроглиомах, смешанных глиомах, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС. В зависимости от нозологической формы опухоли, распространенности и группы риска используются различные виды химиотерапии (системная, интратекальная) и различные режимы (до-, на фоне и после лучевой терапии).

321.1. Обеспечение лучевой терапии. Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов, суточная доза которых определяется индивидуально. Кортикостероиды уменьшают околоопухолевый отек, снижают объемный эффект опухоли и внутричерепное давление. Это дает быстрое облегчение головной боли и смягчает латерализирующие эффекты. Дексаметазон – кортикостероид выбора вследствие своей минимальной минералокортикоидной активности. Начальная доза этого препарата – 8 мг в день. В последующем ее повышают или снижают до достижения минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. У большинства больных применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму по окончании лучевой терапии.

Длительное применение кортикостероидов связано с развитием гипертензии, сахарного диабета, неклеточного гиперосмолярного состояния, миопатии, бессонницы, остеопороза, а также увеличением веса.

Больным, у которых в анамнезе были эпизоды судорожного синдрома, назначаются противосудорожные средства:

топирамат в дозе 0,2–0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки, или карбамазепин в дозе 0,2 г 2–4 раза в сутки;

или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков (противосудорожные препараты в целях профилактики не назначаются).

Предлучевая подготовка включает:

МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;

осмотр невролога с оценкой когнитивных функций;

осмотр окулиста;

МРТ спинного мозга – по показаниям (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли);

исследование спинномозговой жидкости – по показаниям (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли, подозрение на воспалительный процесс и т.д.).

Для первичных опухолей мозга МР-томограмма должна быть получена как с применением контрастного материала, так и без него.

При проведении лучевой терапии предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательное условие применения которых – иммобилизация пациента. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 3D системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях, имеющих многопластинчатую диафрагму (коллиматор), систему регистрации портальных изображений (EPID), систему верификации условий облучения для точного позиционирования пациента и локализации мишени в рамках обеспечения IGRT, систему реализации облучения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии.

Лучевая терапия может применять и классические режимы фракционирования (дозы РОД обычно 1,8–2 Гр), и режимы гипофракционирования (РОД выше 2 Гр). Учитывая, что при использовании режимов гипофракционирования в лучевой терапии опухолей головного мозга и других отделов ЦНС локально подводятся высокие дозы излучения, для максимального исключения окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов из объема облучения обязательны как предлучевая подготовка пациента с фиксацией, так и планирование,

и проведение сеансов лучевой терапии с использованием всех возможностей регистрации и верификации условий облучения современных линейных ускорителей с точным позиционированием пациента и локализацией мишени.

Проведение паллиативного курса лучевой терапии у больных с множественным опухолевым поражением ЦНС возможно на гамма-терапевтических установках.

У больных с ожидаемой выживаемостью более трех лет, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, может развиваться снижение интеллекта.

321.2. Методика исследования спинномозговой жидкости (далее – СМЖ). Необходимо не менее 3 мл СМЖ, которая должна быть срочно отправлена для цитологического исследования (не позже 30 мин после пункции: клетки в ней очень быстро разрушаются). В полученную жидкость не добавляют фиксатор. Только в крайнем случае, когда нет возможности доставить жидкость сразу же, добавляют фиксатор, например *Saccoma carbowaх*. Этот фиксатор предотвращает дегенерацию клеток, но не позволяет приготовить высушенные на воздухе мазки, по которым оценивают клетки при лимфомах и лейкозах (по Паппенгейму окрашиваются только высушенные на воздухе мазки).

До получения СМЖ цитологу необходимо сообщать о любых других терапевтических и диагностических процедурах, датах их проведения, не исключая даже пункцию костного мозга для миелограммы, поскольку реактивные клетки могут иметь выраженную атипию, сформировать группы по типу эпителиальных клеток, что приведет к ложноположительному ответу, а во время хирургического вмешательства может быть оставлен инородный материал, на который отреагируют клетки СМЖ, или после травмы в СМЖ появятся тканевые фрагменты, включая эпителий назального синуса после травмы основания черепа.

Вследствие низкой клеточности СМЖ используются методы приготовления цитологических мазков, которые способствуют концентрации клеток с сохранением их морфологии, например метод приготовления мазков на центрифуге «Цитоспин».

Для сохранности клеток соблюдаются следующие условия: скорость центрифугирования 500–900 об/мин, но не выше 1000 об/мин, быстрое ускорение; время центрифугирования – 5 минут, мазки – свежие. Сохранность клеток значительно зависит от их чувствительности к скорости центрифугирования: чрезмерно высокая скорость приводит к уплощению клеток, их разрушению и потере клеточных деталей при микроскопии. Ложноотрицательные результаты достаточно часты, но на положительный ответ могут влиять объем исследованной жидкости, скорость центрифугирования и получения жидкости из места рентгенологически выявляемой болезни или «симптомной» точки. Положительный результат можно получить и при повторной аспирации СМЖ, даже если первично ответ был отрицательным.

Из СМЖ необходимо делать максимально возможное число препаратов. Для приготовления 1 мазка с помощью цитоспина требуется 0,5–1,0 мл жидкости.

Иммуноцитохимический метод используется для идентификации типа клеток. В частности, при определении типа клеток лимфомы, их дифференциальной диагностике от эпителиальных клеток. Иногда определяют маркеры глиальных и нейроэндокринных опухолей, а также специфических метастатических опухолей (меланома, рак простаты). Но большая осторожность должна присутствовать при оценке реакции на малом числе клеток. Необходимо тщательно соблюдать режим фиксации мазков, разведения и жизнеспособности антител.

322. Низкозлокачественные (G1–2) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

322.1. Рекомендуемый лечебный подход к лечению. Если удалось выполнить полное удаление опухоли, подтвержденное при динамическом МРТ-исследовании, то у пациентов в возрасте < 40 лет, а также в возрасте > 40 лет (при отсутствии неблагоприятных прогностических признаков) лучевая терапия может быть отсрочена до тех пор, пока МРТ- или КТ-исследования убедительно не подтвердят наличие рецидива, хирургическое лечение которого невозможно. Пациентам в возрасте > 40 лет при наличии двух и более неблагоприятных прогностических признаков (астроцитарный тип опухоли, наибольший размер опухоли > 6 см, переход опухоли за среднюю линию, наличие неврологического дефицита) показано проведение послеоперационной лучевой терапии.

Если полное удаление опухоли выполнить не удалось, рекомендуется послеоперационное облучение.

322.2. Лучевая терапия должна подводиться с использованием линейного ускорителя ежедневными фракциями по 1,8–2,0 Гр до суммарной дозы 50–54 Гр. Поля облучения включают только объем первичной опухоли, определенной на МРТ, но не охватывают весь головной мозг.

Лучевая терапия проводится локальными полями, включающими зону опухоли после контрастного усиления + 2 см от границы этой зоны (по данным КТ и зоны аномальной плотности на Т-2 взвешенных изображениях МРТ + 1–2 см). При низкозлокачественных астроцитомах лучевая терапия может обеспечить показатель 5-летней выживаемости в 50%, а 10-летней – 20%. Выживаемость больных с низкозлокачественными олигодендроглиомами еще выше.

322.3. При рецидиве олигодендроглиомы наряду с возможностью хирургического удаления опухоли, возможностями лучевой терапии рассматривается вопрос о назначении химиотерапии:

темозоламид 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней (курсы повторяют каждые 28 дней; всего – 6 курсов).

323. Высокозлокачественные (G3–4) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

323.1. При этих опухолях независимо от объема хирургического вмешательства рекомендуется лучевая терапия локальными полями. Клинический начальный объем облучения включает остаточную опухоль с контрастным усилением, послеоперационную кисту + 2–3 см (неизменной ткани мозга с обязательным включением в объем облучения зоны отека). После подведения СОД в 46 Гр клинический объем облучения уменьшается и включает остаточную опухоль и послеоперационную кисту + 1–2 см неизменной ткани мозга. При распространении опухоли до средней линии, в том числе в пределах мозолистого тела, отступ от границ объема опухоли в контралатеральную часть головного мозга должен составлять 5–7 мм в зависимости от способа иммобилизации пациента. Лучевая терапия на первичный очаг в дозе до 60 Гр 30–33 фракциями (РОД 1,8–2 Гр) является стандартным методом лечения высокозлокачественных глиом (эта величина дозы несколько выше порога лучевого некроза). Примерно у половины больных с анапластическими астроцитомами рентгенографические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр, а при мультиформной глиобластоме – у 25% больных. Полная регрессия и той, и другой опухоли, подтвержденная рентгенографически, бывает редко.

323.2. План лучевой терапии составляется с учетом прогностических факторов.

323.2.1. Химиолучевое лечение. У пациентов с исходным статусом ECOG 0–1 балла (шкала Карновского 70–100%) облучение проводится на фоне приема темозоламида в дозе 75 мг/м² внутрь ежедневно на протяжении всего курса облучения за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии. Через 3–4 недели после завершения химиолучевой терапии – химиотерапия (до 6 курсов):

темозоламид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й день (курсы повторяют каждые 28 дней).

323.2.2. У пациентов с исходным статусом ECOG 2 балла (шкала Карновского 50–60%) вначале проводится курс лучевой терапии в СОД 40–60 Гр (РОД и СОД определяются индивидуально, при необходимости – консилиумом), затем спустя 3–4 недели после облучения рассматривается вопрос о проведении курсов химиотерапии.

323.2.3. При состоянии пациента ECOG > 2 баллов (шкала Карновского менее 50%) возможно проведение паллиативного курса лучевой терапии в СОД 30 Гр за 10 фракций либо СОД 20 Гр за 5 фракций. При значительном улучшении неврологического статуса во время проведения лучевой терапии или в течение 2 недель после ее завершения возможно добавление дозы локально (boost) в СОД 18 Гр за 10 фракций.

323.3. Химиотерапия: через 3–4 недели после завершения лучевой терапии проводится 6 курсов химиотерапии.

323.3.1. PCV:

прокарбазин 60 мг/м² внутрь в 8–21-й день;

ломустин 110 мг/м² внутрь в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² (максимальная доза 2 мг) внутривенно струйно в 8-й и 29-й дни.

Курсы повторяют каждые 6–8 недель.

323.3.2. Кармустин 200 мг/м² (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м²) внутривенно в течение 1–2 часов каждые 8 недель.

323.3.3. Темозоламид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й день. Курсы повторяют каждые 28 дней.

324. Эмбриональные опухоли

Медуллобластомы редко бывают у взрослых, развиваются в мозжечке и всегда являются высокозлокачественными новообразованиями. Распространение опухоли по ЦНС происходит по субарахноидальному пространству, внутричерепные метастазы наблюдаются редко, большей частью в области цистерн основания мозга. Послеоперационное стадирование медуллобластомы проводится на основе МРТ/КТ с контрастированием, а также посредством исследовательским исследованием спинномозговой жидкости – методика «Цитоспин»). Для определения тактики лечения устанавливается прогностическая группа риска (стандартный риск и высокий риск) с учетом остаточной опухоли и распространением процесса (методика оценки ТМ по Chang и Harisiadis).

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), нейробластома – высокозлокачественные, агрессивные образования – также обычно возникают у детей. Их прогноз хуже, чем у медуллобластомы.

Вышеперечисленные опухоли относятся к опухолям с высоким риском краниоспинального распространения (Spine +). Высокоэффективное лечение – краниоспинальное облучение (КСО).

324.1. Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической группой риска. К стандартной группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, у которых объем остаточной опухоли не превышает $1,5 \text{ см}^3$, и нет метастатического поражения.

Лечение пациентов группы стандартного риска включает послеоперационное краниоспинальное и локальное облучение.

Объем облучения включает весь головной и спинной мозг. Симуляция полей для планирования КСО состоит из множества этапов. Больные должны лечиться в положении пронации на специальном фиксирующем устройстве (мешке) с фиксацией лица и головы. Голова и шея должны быть максимально выпрямлены (насколько это возможно). На этапе первичной симуляции должны быть промаркированы рентгеноконтрастными метками три референтные точки, расположенные на коже вдоль позвоночника: первая – на уровне Th1 позвонка, вторая – на уровне S2, третья – на середине расстояния между первыми двумя метками. Также должны быть установлены рентгеноконтрастные метки на коже в латеральных уголках глаз. Размер меток – не более 1 мм.

Для планирования используются данные спиральных КТ-исследований: для области головы и шеи – сканы 3 мм толщиной с расстоянием 3 мм между ними, для грудного, абдоминального и тазового отделов позвоночника – $5 \times 5 \text{ мм}$.

Обычно нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне соединения S2/S3 позвонков. Однако использование МРТ может уточнить положение этой границы от S1 до верхнего края S4 (применение обычных симуляционных снимков недопустимо).

Для облучения головного мозга применяется 2 латеральных поля, для облучения спинного мозга – 2 спинномозговых поля (грудное и люмбальное). Для улучшения дозного распределения возможно использование компенсаторов. Также должны быть запланированы и применяться два или более подвижных соединения между полями шириной 1 см каждый в краниальном направлении. Облучение тормозным фотонным излучением с энергией 6 МВ, РИО 100 проводится ежедневно.

После завершения краниоспинального облучения (РОД 1,8 Гр до СОД 36 Гр) назначается лучевая терапия с локальных полей. В объем облучения включается объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста + 1–2 см (РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр за 11 фракций).

324.2. Химиотерапия. Пациентам, относящимся к группе высокого риска (объем остаточной опухоли $> 1,5 \text{ см}$ или есть метастатическое поражение), проводится химиотерапия (6 курсов), которая начинается через 3–4 недели после окончания облучения.

324.2.1. Цисплатин 70 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 6 часов с пред- и постгидратацией в 1-й день;

ломустин 75 мг/м^2 внутрь в 1-й день;

винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) внутривенно струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни.

Курсы повторяют каждые 42 дня.

324.2.2. PCV:

прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь в 8–21-й день;

ломустин 110 мг/м^2 внутрь в 1-й день;

винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) внутривенно струйно в 8-й и 29-й дни.

Курсы повторяют каждые 6–8 недель.

324.2.3. Кармустин 200 мг/м² (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м²) внутривенно в течение 1–2 часов каждые 8 недель.

325. Эпендимомы

Внутричерепные эпендимомы относительно редки (составляют менее 2% всех опухолей головного мозга). Чаще всего они наблюдаются в задней черепной ямке или в спинном мозгу, хотя могут также возникать в отделе, расположенном над мозжечковым наметом. Гистологически эпендимомы обычно высокодифференцированные опухоли, но большая частота рецидива указывает на их злокачественную природу.

Для определения тактики послеоперационной лучевой терапии необходимо уточнить распространение опухоли по спинномозговому каналу. Для этого проводится МРТ-исследование спинного мозга и спинномозговой жидкости методом «Цитоспин».

При поражении спинного мозга (Spine +) проводится краниоспинальное облучение, при отсутствии поражения (Spine –) – только локальное облучение. При тотальном удалении супратенториально расположенной опухоли, подтвержденном при МРТ-исследовании, а также отсутствии поражения спинного мозга и опухолевых клеток в спинномозговой жидкости возможно ограничить ее динамическим наблюдением за пациентом.

Тактика лечения спинальных эпендимом соответствует тактике лечения внутричерепных эпендимом.

326. Менингиомы

Менингиомы хорошо излечиваются с помощью полной хирургической резекции. Однако часто невозможно полностью резецировать опухоли основания черепа и опухоли, поражающие синусы твердой мозговой оболочки. Для некоторых больных с такими опухолями показан курс послеоперационной лучевой терапии. Обычно облучается рентгенографически (по данным МРТ, КТ) определяемая область опухоли с применением трехмерного (3D) планирования облучения.

Показания к послеоперационной лучевой терапии:

биопсия и частичное удаление доброкачественных менингиом при G1–2 (при тотальном (Simpson 1–2) удалении – динамическое наблюдение); анапластические менингиомы (G3) – вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

327. Опухоли паренхимы шишковидной железы

К этой группе относятся пинеоцитома GII, пинеобластома GIV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Больные с тотальным удалением пинеоцитомы GII могут подлежать динамическому наблюдению, пациентам с частичным удалением опухоли проводится локальная лучевая терапия.

При пинеобластомах после выполнения хирургического лечения в максимально возможных объемах показано краниоспинальное облучение.

328. Краниофрингиомы

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за больным, а локальная лучевая терапия – после частичного удаления опухоли, биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

329. Лимфомы

Тактика лечения первичных неходжкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40%), клиренсом креатинина (более или менее 50). У больных в возрасте > 60 лет химиотерапия при первичной лимфоме ЦНС – предпочтительный метод лечения, поскольку лучевая терапия (или химиолучевая терапия) усиливает непосредственные и отдаленные нейротоксические эффекты.

При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40%) и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) больным показана краниальная лучевая терапия (СОД 40 Гр) с возможным локальным облучением остаточной опухоли до 45–46 Гр. При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости проводится еженедельное интратекальное введение метотрексата в дозе 15 мг (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов по данным МРТ (с контрастным усилением) рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения.

При статусе по шкале Карновского более 40% и клиренсе креатинина более 50 мл/мин больным лечат химиотерапией. При клинической эффективности режимов химиотерапии последующая лучевая терапия больным не проводится.

329.1. Согласно протоколу Вонп (режим интратекального введения адаптирован) проводится 6 курсов химиотерапии (А–В–С–А–В–С), интервал между курсами – 2 недели (лечение начинают на 21-й день от начала предыдущего курса).

329.1.1. Цикл А:

дексаметазон 10 мг/м² внутрь во 2–5-й день;

винкристин 2 мг внутривенно струйно в 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м² у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин во 2–5-й день;

месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 часу от начала введения ифосфамида);

метотрексат 7,5 мг, преднизолон 5 мг, цитарабин 20 мг интратекально в 1-й и 5-й дни.

329.1.2. Цикл В:

дексаметазон 10 мг/м² внутрь во 2–5-й день;

винкристин 2 мг внутривенно струйно в 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м² у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин во 2–5-й дни;

метотрексат 7,5 мг, преднизолон 5 мг, цитарабин 20 мг интратекально в 1-й и 5-й дни.

329.1.3. Цикл С:

дексаметазон 20 мг/м² внутрь в 3–7-й день;

винкристин 2 мг внутривенно струйно в 1-й день;

цитарабин 3000 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в 1–2-й день (всего 2 дозы);

метотрексат 7,5 мг, преднизолон 5 мг, цитарабин 20 мг интратекально в 3-й и 7-й дни.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее 1,5 л/м²).

При введении метотрексата, помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м² внутривенно, регидратация 6–8 часов), выполняется ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата в течение первых 30 мин – 0,5 г/м², затем 4,5 г/м² вводятся в течение 23,5 часов.

Через 34 часа от начала введения препарата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе 30 мг/м² (на 10-й, 18-й, 24-й, 30-й и 42-й час от завершения введения метотрексата). Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови, см. рис. 19). При выраженной нейропатии возможна отмена винкристина. За 30 мин до начала каждого введения цитарабина в дозе 3 г/м² (блок С) вводится пиридоксин гидрохлорид 150 мг/м² внутривенно струйно (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 (6 раз в день), которые чередуются с каплями с кортикостероидами.

329.2. При невозможности проведения протокола Vopp в связи с клиническим состоянием больного рекомендуется схема BMPD.

Схема BMPD:

кармустин 80 мг/м² внутривенно в течение 1–2 часов в 1-й день;

метотрексат 1500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия во 2-й день;

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–8-й день;

дексаметазон 24 мг внутрь за 3 приема в 1–14-й день;

метотрексат 15 мг интратекально в 1-й день.

Интервал между курсами – 21 день. Проводится 6 курсов. При отсутствии частичного эффекта от проведения трех курсов химиотерапии BMPD рекомендована химиолучевая терапия по индивидуальной программе.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее 1,5 л/м²). При введении метотрексата, помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м² внутривенно, регидратация 6–8 часов), выполняется ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата в течение первых 30 мин – 0,15 г/м², затем 1,35 г/м² вводится в течение 23,5 часов. Через 42 часа от начала введения метотрексата вводят антидот – кальция фолинат в дозе 15 мг/м² каждые 6 часов. Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови, рис. 19).

330. Герминоклеточные опухоли ЦНС

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции α -фетопротеина или β -хорионического гонадотропина как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости. В зависимости от уровня данных показателей все больные с герминоклеточными новообразованиями ЦНС разделяются на две группы: с секретирующими опухолями и несекретирующими.

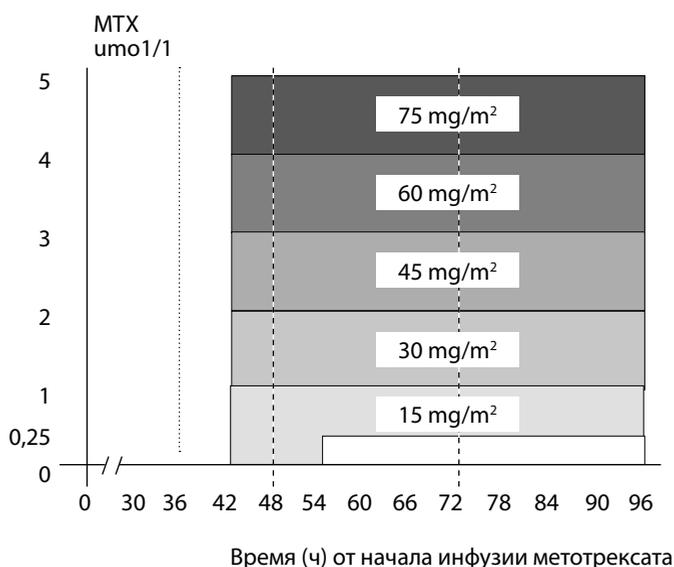


Рис. 19. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови

330.1. При секретирующих новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов PEI системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5–2 л/м²).

PEI:

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 часа в 1–3-й день;

ифосфамид 1500 мг/м² внутривенно в течение 1 часа в 1–5-й день;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4 и 8 часу после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50% доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м² в день.

Через 3 недели после химиотерапии больным проводится лучевая терапия, объем которой зависит от исходного распространения опухоли. При метастатическом поражении (диссеминированные формы) больные получают краниоспинальное облучение. При отсутствии метастатического поражения проводится только локальное облучение первичного распространения опухоли в СОД 45 Гр, РОД 1,8 Гр (всего 25 фракций).

330.2. При несекретирующих опухолях больные в послеоперационном периоде получают только краниоспинальное облучение.

331. Особенности облучения отдельных нозологических форм и локализаций

331.1. Опухоли ствола головного мозга.

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли ствола головного мозга представлены астроцитарными опухолями различной степени дифференцировки

и эпендимомы. Радикальное хирургическое вмешательство для этой группы опухолей в настоящее время невыполнимо. Лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус. Объем облучения включает опухоль + 2 см от границ объема опухоли. Для хорошо ограниченных опухолей отступ может быть меньше. Классический режим предусматривает применение РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр.

При первичных опухолях ствола мозга в случае невозможности выполнения эксцизионной биопсии допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации (по решению консилиума).

331.2. Метастатические опухоли мозга. У симптоматических больных с метастазами в головном мозгу медиана выживаемости составляет около 1 месяца без лечения и 3–6 месяцев при лучевой терапии всего головного мозга. При этом нет значительных различий в применении разных режимов фракционирования облучения (20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 40 Гр за 20 фракций). Более длительный режим применяется у больных с незначительными признаками системного процесса или при отсутствии таковых, а также после резекции одиночного метастаза в головном мозгу, поскольку у этих больных имеется возможность длительной выживаемости или даже излеченности. Использование режимов облучения крупными фракциями связано с увеличением риска неврологических осложнений. Послеоперационную лучевую терапию у больных начинают на 14–30 сутки после хирургического вмешательства.

Послеоперационное облучение всего головного мозга может не применяться у некоторых категорий больных: лиц преклонного возраста, лиц с высокой степенью радиорезистентности первичных опухолей (например, раке почки), потому что эти больные подвержены токсическим эффектам краниального облучения, не получая от него потенциальных преимуществ.

При самостоятельном лучевом лечении метастазов в головном мозгу может использоваться методика конформной лучевой терапии.

Облучение головного мозга осуществляется тормозным фотонным излучением линейных ускорителей с энергией 6–18 МВ.

Конформная дистанционная лучевая терапия может проводиться с использованием различных режимов фракционирования дозы до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 36–40 Гр:

РОД 2 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 18–20 фракций, СОД 36–40 Гр;

РОД 3 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 10 фракций, СОД 30 Гр;

РОД 4 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 6 фракций, СОД 24 Гр.

Вторым этапом проводится локальное облучение резидуальных метастатических очагов до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 60–70 Гр за весь курс лучевого лечения. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургии.

При рецидивах метастазов в головном мозгу вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и онколога (индивидуально для каждого больного).

332. Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС

Схемы лучевой терапии основных опухолей ЦНС представлены в табл. 129.

Таблица 129

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД, Гр
GIII–IV астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	На КТ: опухоль с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста. На МРТ: опухоль с гиперденсивной зоной на T2 взвешенных снимках (локальные поля)	
	CTV = GTV + 2 см – при полном удалении опухоли, + 3 см – при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека (локальные поля)	РОД 2; СОД 60 или РОД 1,8; СОД 61,2 (за весь курс лечения)
	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста (локальные поля)	РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4
	CTV = GTV + 1 см при полном удалении опухоли, + 2 см – при частичном (локальные поля)	РОД 2; СОД 14 или РОД 1,8; СОД 10,2
GI–II астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста	РОД 1,8; СОД 50,4–54
	CTV = GTV + 1 см при полном удалении опухоли, + 2 см при частичном удалении опухоли	
GI–II менингиома	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления	РОД 1,8; СОД 54
	CTV = GTV + 2 см	
GIII менингиома	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста	РОД 1,8–2; СОД 60
	CTV = GTV + 2 см (до СОД 46 Гр), далее + 1 см (до СОД 60 Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 46 Гр), далее + 2 см (до СОД 60 Гр) при частичном удалении	
Эмбриональные опухоли, эпендимомы (Spine +), пинеобластома GIV	Краниоспинальное облучение (КСО)	РОД 1,8; СОД 36
	CTV = объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне S _{III}) (начальные поля)	
	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста (начальные поля)	РОД 1,8; СОД 36
	CTV = GTV + 1–2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять 1 см; отступ для опухолей спинномозгового канала – 1,5–2 см) (локальные поля)	РОД 1,8; СОД 23,4 (до 59,4 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
Эпендимомы (Spine –)	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
	CTV = GTV + 1–2 см	
Опухоли ствола головного мозга	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления	РОД 1,8; СОД 54
	CTV = GTV + 2 см	

Продолжение таблицы на с. 424

Начало таблицы на с. 423

Опухоли гипофиза	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления	РОД 1,8; СОД 45–50,4
	CTV = GTV + 1 см	
Опухоли спинного мозга	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления	РОД 1,8–2; СОД 45–50,4
	CTV = GTV + 2 см	
Первичные лимфомы ЦНС	CTV = объем всего головного мозга	РОД 1,8–2; СОД 36–45
Герминоклеточные опухоли	При диссеминации по спинномозговой жидкости (ДСМЖ): CTV = объем всего головного и спинного мозга (начальные поля)	РОД 1,8; СОД 36
	При отсутствии ДСМЖ: CTV = желудочковая система (локальные поля)	РОД 1,8; СОД 36
	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления (локальные поля)	РОД 1,8; СОД 23,4 (до 59,4 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
	CTV = GTV + 2 см	
Опухоли паренхимы шишковидной железы (GII–III), опухоли sellar-ной области	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
	CTV = GTV + 2 см	
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о специальном лечении решается индивидуально)	CTV = объем всего головного мозга	РОД 4; СОД 20–24 или РОД 3; СОД 30
	При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV = объем опухоли + 1 см	до СОД 50–60

Примечания:

PTV = CTV + 0,5–1 см;

GTV – видимый (определяемый при КТ и/или МРТ) объем опухоли;

CTV – клинический объем облучения, включающий GTV + объем возможного субклинического распространения опухоли;

PTV – планируемый объем облучения, формирующийся путем добавления к CTV дополнительного объема с учетом погрешности при укладке больного и планировании лучевой терапии.

333. Наблюдение, сроки и объем обследования

Наблюдение пациентов с злокачественными опухолями ЦНС осуществляется онкологом по месту жительства.

При опухолях низкой степени злокачественности (GI–II) МРТ в первый год – 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем – 1 раз в год.

При опухолях высокой степени злокачественности (GIII–IV) МРТ – 1 раз в 3 месяца в первый год, в дальнейшем – каждые 4–6 месяцев.

При глиобластоме первый контрольный осмотр выполняется через 1 месяц после завершения лучевой терапии (МРТ-исследование). Для дифференциальной диагностики радионекроза и продолженного роста опухоли после комбинированного лечения целесообразна МРТ-спектроскопия.

При возникновении рецидива высокозлокачественной опухоли решение о тактике лечения принимается в составе нейрохирурга, радиационного онколога и химиотерапевта. При рецидивах низкоклеточных опухолей в первую очередь рассматривается вопрос о возможности хирургического лечения.

ГЛАВА 36

АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Аденомы гипофиза представляют собой разнородную группу опухолей, исходящих из передней доли гипофиза – аденогипофиза, вырабатывающего различные тропные гормоны, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез. В связи с тем, что разные группы клеток аденогипофиза продуцируют различные гормоны, клинические проявления, выбор тактики и методов лечения, а также результаты, прогнозы и исходы лечения отличаются друг от друга.

Аденомы гипофиза занимают третье место по частоте встречаемости среди всех первичных интракраниальных опухолей (после глиом и менингиом), что составляет до 10–18%. Наиболее часто эти новообразования встречаются у людей 20–50 лет, причем заболеваемость увеличивается с возрастом.

334. Классификация

По гормональной активности аденомы гипофиза подразделяются на гормонально-активные и гормонально-неактивные (или нефункционирующие). Среди гормонально-активных аденом различают пролактиномы (пролактин-секретирующие, ПРЛ), соматотропиномы (соматотропин-продуцирующие, СТГ), тиреотропиномы (тиреотропин-продуцирующие, ТТГ), аденокортикотропиномы (аденокортикотропин-продуцирующие, АКТГ), гонадотропиномы (гонадотропин-продуцирующие), нуль-клеточные и их варианты, плюригормональные и аденокарциномы.

В структуре всех аденом гипофиза преобладают пролактиномы и гормонально-неактивные аденомы (приблизительно по 35%), соматотропиномы и аденокортикотропиномы (10–15%), тиреотропиномы и гонадотропиномы встречаются редко.

По размеру выделяют микроаденомы (менее 10 мм в любом измерении) и макроаденомы (более 10 мм в одном из измерений) гипофиза.

335. Диагностические мероприятия

При наличии клинических признаков аденомы гипофиза необходимы:

- общее физикальное обследование;
- осмотр невролога;
- осмотр офтальмолога (исследование остроты и полей зрения);
- осмотр оториноларинголога;
- краниография в двух проекциях;
- осмотр эндокринолога;
- консультация нейрохирурга;
- МРТ головы, в том числе с внутривенным усилением;
- КТ головы с внутривенным контрастированием – по показаниям;

МР-ангиография, или КТ-ангиография, или церебральная ангиография – при подозрении на аневризму сосудов артериального круга мозга.

Для дальнейшего лечения и динамического наблюдения должно быть обеспечено архивирование данных интроскопических исследований и их передача в профильные лечебные учреждения на рентгеновской пленке и в формате DICOM на электронных носителях или по электронной почте.

При подозрении на метастатический характер опухоли дополнительные обследования проводятся по определению консилиума в составе нейрохирурга и онколога.

Лабораторные исследования:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – Na, K, Mg, Cl);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, фибриноген);

уровни содержания в сыворотке крови гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез: пролактина (ПРЛ), соматотропина (СТГ), адренокортикотропина (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), свободного Т4, кортизола, тироксина, тестостерона, эстрадиола.

Учитывая вариабельность секреции, отдельные гормоны необходимо определять неоднократно, или в ходе нагрузочных тестов.

Определение уровня гормонов гипофиза – важнейший тест в установлении диагноза аденомы гипофиза, выявления гормональной активности опухоли, а также для контроля адекватности медикаментозного лечения и определения радикальности хирургического лечения аденом гипофиза. Уровень содержания гипофизарных гормонов до начала лечения – также прогностический фактор.

336. Общие принципы лечения

Лечение аденом гипофиза включает медикаментозные, хирургические и радиотерапевтические методы. Тактика лечения зависит от гормональной активности, размеров, направления роста и выраженности масс-эффекта опухоли. Лечебные мероприятия при различных типах опухолей отличаются друг от друга, поэтому должны рассматриваться отдельно коллегиально.

При гормонально-неактивных микроаденомах, не имеющих симптоматики, связанной с объемным воздействием опухоли, возможно динамическое наблюдение.

При этом исключается надпочечниковая недостаточность при установке диагноза, производится биохимический анализ крови с определением ПРЛ, ИФР-1, ТТГ (затем 1 раз в 6 месяцев – при макроаденоме и 1 раз в год – при микроаденоме).

Пациентам, которые не подлежат хирургическому лечению, МРТ проводится через 6 месяцев при макроаденоме и через 1 год при микроаденоме. Если аденома не изменяется в размерах, то МРТ повторяют изначально 1 раз в год при макроаденоме и каждые 1–2 года при микроаденоме. После 3 лет наблюдения при отсутствии отрицательной динамики период между МРТ-сканированием постепенно увеличивается. Пациенты с микроаденомой не требуют динамического гормонального контроля при отсутствии клинических симптомов и динамики на МРТ.

Медикаментозная терапия направлена на коррекцию питуитарных функций и имеет заместительную цель. При умеренном увеличении ПРЛ может назначаться лечение агонистами дофамина – каберголином, достинексом. Заместительная терапия проводится при выявлении гипофизарной недостаточности.

В случае прогрессирования опухоли и при появлении масс-эффекта показано хирургическое лечение – трансфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли. Гормонально-неактивные (нефункционирующие) аденомы гипофиза с наличием масс-эффекта (интра- или экстраселлярного) подлежат хирургическому лечению.

337. Гормонально-активные опухоли

337.1. Прولاктиномы. Диагноз гиперпролактинемии устанавливается на основании определения повышенного уровня ПРЛ. Повторное определение ПРЛ не требуется при соблюдении стандартных условий забора анализа и исключения ятрогенной и симптоматической гиперпролактинемии.

Метод выбора в лечении пролактином – медикаментозный с использованием агонистов дофамина (каберголин, достинекс). Лечение направлено на нормализацию уровня ПРЛ, устранение связанных с ним клинических проявлений и уменьшение размеров опухоли. ПРЛ определяется 1 раз в месяц до выхода на поддерживающую дозу, затем 1 раз в квартал. При стойкой нормализации уровня ПРЛ возможна пробная отмена медикаментозной терапии после двух лет компенсации заболевания, с контролем ПРЛ 1 раз в полгода. При отсутствии отрицательной динамики рекомендовано проведение МРТ 1 раз в год, после 3 лет лечения при отсутствии отрицательной динамики период между МРТ-сканированием постепенно увеличивается. При постановке диагноза и в динамике требуется определение половых, тиреоидных гормонов, функции надпочечников, у детей и подростков – ИФР-1 и гормона роста (ГР) (дополнительно).

При неэффективности консервативной терапии, усугублении клинических проявлений (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, появление глазодвигательных расстройств, появление или усугубление явлений пангипопитуитаризма, появление или усиление болевого синдрома), увеличении опухоли в размерах либо кровоизлиянии в опухоль проводят трансфеноидальное эндоскопическое удаление пролактин-секретирующей аденомы гипофиза. Хирургическая операция также выполняется пациентам с непереносимостью к препаратам медикаментозной терапии. При злокачественном течении пролактином назначается темозоломид.

337.2. Соматотропиномы. Метод выбора в лечении соматотропином – хирургическое удаление опухоли независимо от ее размеров. Препараты – аналоги соматостатина – могут назначаться в качестве предоперационной подготовки, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и отсутствии компенсации после операции и лучевой терапии.

Верификация диагноза – определение повышенных уровней ИФР-1, отсутствие супрессии ГР ниже 1 мкг/л (3 mIU/l) в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 г глюкозы. Базальная концентрация ГР менее 0,4 мкг/л и нормальные уровни ИФР-1 исключают диагноз акромегалии.

Комплексное обследование при установке диагноза и в динамике включает ЭКГ, ЭХО-КГ, мониторинг АД, оценку функции дыхания, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, колоноскопию и ФГДС, осмотр молочных желез. Определяют ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, половые и тиреоидные гормоны, суточный кортизол,

инсулин и гликированный гемоглобин (HbA1C). По показаниям проводят пробы для уточнения наличия скрытой надпочечниковой недостаточности.

Медикаментозная терапия проводится аналогами соматостатина пролонгированного действия – ланреотидом (лечение начинают с 60 мг каждые 28 дней, титрация через 3 месяца), длительного высвобождения – октреотидом (по 30 мг один раз в 28 дней), немедленного высвобождения – октреотидом (100–200 мкг в виде инъекций 3 раза в день); агонистами дофамина – бромокриптином (начинают применять с 2,5 мг 2–3 раза в сутки, постепенная титрация дозы), каберголином (0,5 мг в неделю, постепенно титруя дозу до 1,5–3,5 мг в неделю; прием препарата через день и каждый день соответственно). Рекомендовано определение ИФР-1 и ГР 1 раз в 3 месяца до выхода на поддерживающую дозу, затем 2 раза в год.

337.3. Тиреотропиномы, кортикотропиномы и гонадотропиномы. Метод выбора – транссфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли.

Диагностические критерии тиреотропиномы: наличие аденомы гипофиза, зоба, признаки тиреотоксикоза при нормальном или увеличенном ТТГ, отсутствие супрессии ТТГ после Т3 супрессионного теста.

Дополнительные методы обследования: определение секс-гормон связывающего глобулина (СГСГ), супрессионные тесты с тиротропин рилизинг-гормоном (ТРГ) и Т3, снижение ТТГ при пробном лечении аналогами соматостатина.

Лечение хирургическое; при его неэффективности – лучевая терапия и/или назначение аналогов соматостатина (ланреотид, октреотид), агонистов дофамина (каберголин).

337.4. Адrenокортикотропиномы (болезнь Иценко–Кушинга). Диагностические критерии: при подозрении на синдром Кушинга – обязательное эндокринологическое обследование. Рекомендовано подтверждение гиперсекреции глюкокортикоидных гормонов в ходе двух последовательных тестов из числа представленных ниже:

определение свободного кортизола в моче за 24 часа;

определение кортизола в слюне поздно ночью, суточного ритма секреции кортизола или ночного уровня кортизола;

малая дексаметазоновая проба.

Подтверждение гиперкортицизма гипофизарной локализации:

ночное измерение соотношения АКТГ/кортизол: ночной кортизол > 5 пмоль/л (> 22 пг/мл);

большая дексаметазоновая проба;

МРТ/КТ гипофиза с контрастированием.

Дополнительные обследования по показаниям, при неинформативности основных тестов: УЗИ внутренних органов, КТ/МРТ надпочечников, грудной клетки, таза, рентгенография легких, скинтиграфия надпочечников, биохимический анализ крови (К+, бикарбонаты), соотношение АКТГ из нижнего каменитостого синуса / АКТГ плазмы более 1,4/1, остеоденситометрия.

Обязательные тесты при установленном диагнозе: ОАК, биохимический анализ крови, HbA1C, гормональное исследование крови, ЭКГ, УЗИ сердца, остеоденситометрия.

Метод выбора – хирургическое удаление опухоли. При рецидиве – повторная операция. При неэффективности – лучевая и/или медикаментозная терапия (кетоназол 200 мг 2–4 раза в сутки, метапирон 250 мг 2 раза в сутки (до 4 г/сут.)).

Сопутствующая терапия – заместительная терапия при недостаточности других гипофизарных осей.

338. Медикаментозная терапия

Лекарственное лечение широко используется в комплексной терапии после нерадикальных операций, а также для коррекции гипопитуитаризма.

Медикаментозная терапия – основной метод лечения при пролактиноме. Используются агонисты дофамина.

При соматотропиноме медикаментозная терапия не является методом лечения первого выбора. Медикаментозное лечение рассматривается как компонент комбинированного лечения либо предоперационная подготовка. Применяется при противопоказании к хирургическому лечению. Используются аналоги соматостатина, агонисты дофамина (особенно эффективны при опухолях со смешанной секрецией гормона роста и пролактина) и антагонисты рецепторов ГР.

При кортикотропиноме медикаментозная терапия используется как дополнение к хирургическому либо лучевому лечению, либо их комбинации. Применяются блокаторы стероидогенеза, производные кетоконазола.

При тиреотропиноме медикаментозная терапия – дополнение к хирургическому либо лучевому лечению. Используются аналоги соматостатина и агонисты дофамина (особенно эффективны при опухолях со смешанной секрецией ТТГ и пролактина).

339. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с аденомами гипофиза проводится только в специализированных нейрохирургических стационарах республиканского уровня. Задачи хирургического лечения аденом гипофиза следующие:

- улучшить качество жизни и выживаемости больных;
- ликвидировать масс-эффект и уменьшить связанные с ним клинические проявления;
- сохранить или восстановить нормальные функции гипофиза;
- предупредить рецидив опухолей.

Дальнейшая тактика лечения (медикаментозная, лучевая терапия) зависит от гормональной активности опухоли и степени радикальности хирургического вмешательства.

Метод выбора при хирургическом лечении аденом гипофиза – эндоскопическое трансфеноидальное удаление опухоли. Стандартный трансфеноидальный эндоскопический подход к турецкому седлу может быть осуществлен эндоназально или сублабиально. Сублабиальный доступ используется в педиатрической практике и при анатомически узких носовых ходах, во всех остальных – эндоназальный коридор.

339.1. Показания для хирургического лечения аденом гипофиза.

339.1.1. Абсолютные показания определяются вне зависимости от гормональной активности опухоли:

- снижение остроты зрения и сужение его полей, обусловленные сдавлением опухолью зрительного перекреста и зрительных нервов;
- нарушение функции глазодвигательных нервов в связи со сдавлением их опухолью;
- нарушения ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в III желудочек;
- кровоизлияние в опухоль;
- ликворея, обусловленная одновременным разрушением опухолью диафрагмы и дна турецкого седла;

отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения и лучевой терапии.

339.1.2. Показания для хирургического лечения гормонально-активных аденом гипофиза вне зависимости от их размеров:

все кортикотропиномы;

соматотропиномы при наличии акромегалии;

пролактиномы при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии на фоне отсутствия эффекта от терапии агонистами дофамина, либо при непереносимости медикаментозной терапии;

тиреотропиномы – прогрессирующий тиреотоксикоз при отсутствии эффекта от консервативного лечения;

гонадотропиномы – доказанная гиперсекреция гонадотропных гормонов, клинически приводящая к импотенции или бесплодию (при желательной беременности).

339.2. Предоперационная подготовка: назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 8 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон) 1 раз в сутки (утром в течение 2–3 дней перед хирургическим вмешательством); коррекция общесоматических нарушений; катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (варикозная болезнь, пациент старше 40 лет) – непосредственно перед операцией.

339.3. Противопоказания к хирургическому лечению:

некупируемая тяжесть состояния пациента;

соматическая патология в стадии декомпенсации, не позволяющая обеспечить анестезиологическое пособие;

наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций – до излечения.

Противопоказания для использования эндоскопического трансфеноидального доступа:

выраженный параселлярный рост опухоли с инвазией ее в кавернозный синус (относительное противопоказание) (выполняется частичное удаление опухоли с целью декомпрессии зрительных нервов);

наличие узкой перемычки между супраселлярным и интраселлярным компонентами опухолевого узла (форма «гантели»);

выраженный супраселлярный рост опухоли с прорастанием ее в III желудочек и паренхиму мозга;

воспалительный процесс в придаточных пазухах носа;

анатомические особенности хирургического коридора: малое турецкое седло, патологическое медиальное смещение сонной артерии.

Транскраниальные операции применяются при невозможности проведения трансфеноидального вмешательства. Используются субфронтальный, птериональный и трансбазальные доступы, а также их модификации.

В ряде случаев проводят двухэтапные операции, операции с применением комбинированных доступов (эндоскопический трансфеноидальный и транскраниальный доступы). Показания для их использования определяет консилиум из нейрохирургов, владеющих как эндоскопическим, так и транскраниальными методами проведения операций.

340. Оценка радикальности удаления аденом гипофиза

Степень радикальности выполненной операции оценивается по данным сравнения до- и послеоперационных МРТ (КТ) и данных гормонального статус-

са в до- и послеоперационном периоде. Критериями радикальности удаления опухолей гипофиза являются отсутствие на послеоперационных контрольных МРТ (КТ) исследованиях, проводимых в динамике, признаков опухолевого роста, и нормализация повышенных до операции уровней гормонов гипофиза.

Послеоперационный гормональный контроль осуществляется на 3–14-й день после операции.

340.1. Критерии клинико-биохимической ремиссии при акромегалии:

отсутствие признаков активности заболевания;

снижение уровня СТГ ниже 0,4 мкг/л (исследование должно проводится не ранее чем через 4 месяца после операции, если пациент получал до операции лечение аналогами соматостатина);

нормализация уровня ИФР-1 (соответственно полу и возрасту).

340.2. Критерии клинико-биохимической ремиссии при болезни Иценко–Кушинга:

снижение уровня кортизола ниже 50 нмоль/л (2 мкг/дл) (на 3–14 день после операции), нормализация суточного ритма секреции кортизола;

снижение ночного уровня АКТГ ниже 20 пг/мл, нормализация ритма секреции АКТГ;

снижение до нормальных показателей в моче суточной экскреции свободного кортизола;

адекватная реакция концентрации кортизола на тест с дексаметазоном.

340.3. Критерии клинико-биохимической ремиссии при пролактиномах:

нормализация уровня пролактина в крови;

отсутствие клинической картины гиперпролактинемии.

341. Лучевая терапия

341.1. Классическая 3D конформная лучевая терапия аденом гипофиза может быть достаточно эффективной. Осуществляется на линейных ускорителях с использованием объемного планирования дозы, возможно с оптимизацией условий (IMRT). Используется классический режим фракционирования дозы (РОД 1,8–2 Гр, СОД до 50,4–54 Гр). Контурирование объемов облучения и нормальных структур проводится по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, шаг исследования всего головного мозга не более 3 мм, в области хиазма – гипофиз – 1 мм. В редких случаях при невозможности получения информации методом МРТ (наличие противопоказаний у пациента для выполнения МРТ, например металлические материалы после операции и др.), планирование может быть выполнено по данным КТ ГМ.

Необходимо учитывать, что для реализации и проявления эффектов классической лучевой терапии опухолей гипофиза требуются многие годы. Так, например, при лечении акромегалии, уровень гормонов гипофиза до лечения может снижаться у 50% пациентов в течение первых двух лет после лечения и у 70% пациентов может продолжить снижаться на протяжении последующих 15 лет. 60% пациентов с болезнью Кушинга достигают ремиссии в течение 18 месяцев после классической лучевой терапии, у 50% пациентов с синдромом Нельсона уровень АКТГ нормализуется в период времени с медианой 9,5 лет, у 50% пациентов, страдающих пролактиномой, уровень пролактина в плазме нормализуется за 8 лет.

341.1.1. Показания к назначению послеоперационной 3D конформной лучевой терапии опухолей гипофиза:

неполная резекция опухоли;

подавление повторного роста и/или секреторной активности опухоли; макроаденомы с масс-эффектом, обуславливающие компрессию хиазмы или вовлекающие в процесс кавернозный синус; рецидив опухоли.

341.1.2. Противопоказания к назначению 3D конформной лучевой терапии: анатомическая близость дозолимитирующих структур, таких как хиазма, оптические нервы, гипоталамус.

341.2. Альтернатива при лечении опухолей гипофиза с определенными преимуществами в виде уменьшения частоты побочных эффектов классической лучевой терапии – стереотаксическая радиохирургия / лучевая терапия (SRS/SRT).

341.2.1. Показания к стереотаксической радиохирургии:

решение большого и/или невозможность хирургического вмешательства; неполная резекция;

подавление повторного роста и/или секреторной активности;

рецидив опухоли;

первичное лечение в избранных случаях.

341.2.2. Противопоказания:

выраженная неврологическая симптоматика;

состояние больного по шкале Карновского < 70 баллов;

вовлечение в опухоль зрительных путей при имеющемся остаточном зрении;

объем опухоли более 20–22 см³.

Назначение дозы стереотаксической радиохирургии: средняя маргинальная доза находится в интервале 12–33 Гр, для гормоносекретирующих опухолей применяется более высокая доза.

Требования к получению изображений для планирования стереотаксической радиохирургии такие же, как при планировании 3D конформной лучевой терапии (см. выше).

Частоту эндокринологического ответа после проведения сеанса стереотаксической радиохирургии обычно трудно предсказать, и наблюдается она в течение 2 лет (от 3 месяцев до 8 лет). Также после проведения сеанса стереотаксической радиохирургии отсутствует корреляция между объемом и ответом опухоли и эндокринологическим ответом.

После применения лучевого метода лечения у более чем 60% пациентов с опухолями гипофиза развивается гипопитуитаризм в течение 5–10 лет, который требует гормонозамещающей терапии. Другими серьезными осложнениями облучения гипофиза могут быть зрительная нейропатия, радиационные повреждения височной доли, вторичные злокачественные опухоли головного мозга, особенно у пациентов с цереброваскулярными или органическими заболеваниями.

Учитывая потенциальные серьезные побочные эффекты каждого метода лечения и пределы их эффективности, выбор метода лечения у больных с опухолями гипофиза должен осуществляться индивидуально в результате совместной работы эндокринологов, нейрохирургов и радиационных онкологов при информировании пациентов обо всех потенциальных преимуществах и недостатках каждого метода.

342. Наблюдение, сроки и объем обследования

После хирургического, лучевого и комплексного лечения больные с аденомой гипофиза должны оставаться под постоянным наблюдением эндокринолога.

Первый контрольный осмотр у нейрохирурга – не позднее 6 месяцев после хирургического лечения.

ГЛАВА 37

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА (ICD–O C69.3, 4)

В Республике Беларусь в течение последних 10 лет увеальной меланомой в среднем ежегодно заболевает 7–8 человек на 1 млн взрослого населения (70–90 человек в год). В 2010 г. в республике зарегистрировано 74 новых случая меланомы хориоидеи: 30 – среди мужчин и 44 – среди женщин. У 1 больного (1,1%) установлена I стадия заболевания, у 47 (63,5%) – II, у 23 (31,1%) – III, у 2 (2,7%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всех категорий населения составил $0,8^0/_{0000}$ мужчин – $0,7^0/_{0000}$ женщин – $0,97^0/_{0000}$, а стандартизованный по $0,57^0/_{0000}$ (в целом, у мужчин и у женщин).

На конец года в онкологических учреждениях состоял на учете 681 больной увеальной меланомой (283 мужчины и 398 женщин), болезненность в целом – $7,07^0/_{0000}$ у мужчин – $6,37^0/_{0000}$ у женщин – $7,77^0/_{0000}$.

В 2010 г. умерло 27 больных (17 мужчин и 10 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $0,37^0/_{0000}$ у мужчин – $0,47^0/_{0000}$ у женщин – $0,2^0/_{0000}$, а стандартизованный – $0,2^0/_{0000}$, $0,3^0/_{0000}$ и $0,1^0/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность в целом – 7,3%, у мужчин – 9,1%, у женщин – 5,8%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,36 – среди всего населения, 0,57 – у мужчин, 0,23 – у женщин.

343. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

343.1. Т – первичная опухоль.

343.1.1. Радужная оболочка¹:

T1 – опухоль ограничена в пределах радужной оболочки:

T1a – не более четверти ее окружности;

T1b – более четверти ее окружности;

T1c – с вторичной глаукомой;

T2 – опухоль сливается с или распространяется в цилиарное тело, сосудистую оболочку или то и другое:

T2a – с вторичной глаукомой;

T3 – опухоль сливается или распространяется в цилиарное тело, сосудистую оболочку или то и другое с проникновением в склеру:

T3a – с вторичной глаукомой;

T4 – опухоль с распространением за пределы глаза:

T4a – ≤ 5 мм в диаметре;

T4b – > 5 мм в диаметре.

Примечание:

¹ Меланомы радужной оболочки происходят и расположены главным образом в этой области сосудистой оболочки глазного яблока. Если в радужной оболочке расположено менее половины объема опухоли, опухоль может происходить из цилиарного тела, так что следует быть внимательным при ее классификации.

343.1.2. Цилиарное тело и сосудистая оболочка. Первичные меланомы цилиарного тела и сосудистой оболочки классифицируются в соответствии с четырьмя категориями опухолевого размера:

T1 – категория 1 опухолевого размера:

T1a – без вовлечения цилиарного тела и распространением за пределы глаза;

T1b – с вовлечением цилиарного тела;

T1c – без вовлечения цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T1d – с вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T2 – категория 2 размера опухоли:

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 (≤ 5 мм в диаметре);

T2d – с вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T3 – категория 3 опухолевого размера:

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 (≤ 5 мм в диаметре);

T3d – с вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T4 – категория 4 опухолевого размера:

T4a – категория 4 опухолевого размера;

T4b – с вовлечением цилиарного тела;

T4c – без вовлечения цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T4d – с вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза (≤ 5 мм в диаметре);

T4e – категория любого размера опухоли с распространением за пределы глаза (> 5 мм в диаметре).

343.1.3. Классификация меланомы цилиарного тела и сосудистой оболочки на основе толщины и диаметра (табл. 130):

Таблица 130

Толщина, мм	Наибольший базальный диаметр ¹ , мм						
	$\leq 3,0$	0,1–6,0	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
$\leq 3,0$	1	1	1	1	2	2	4

Примечание:

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 – в диоптриях (в среднем 2,5 диоптрии = 1 мм). Однако используются такие методы, как ультразвукография и фотографирование дна, чтобы обеспечить точность измерения. Вовлечение цилиарного тела можно оценить

с помощью щелевой лампы, офтальмоскопией, гониоскопией и трансиллюминацией. Но для более точной оценки применяется высокочастотная ультразвукография (ультразвуковая биомикроскопия). Распространение через склеру оценивается визуально до и во время операции с помощью УЗИ, КТ или магнито-резонансного изображения.

Если гистопатологические измерения регистрируются после фиксации, диаметр и толщину опухоли можно недооценить из-за сокращения опухолевой ткани.

343.2. N – регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 – без метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

343.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – без отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы.

343.4. Патогистологическая классификация pTNM. Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

343.5. Группировка по стадиям (табл. 131):

Таблица 131

Стадия I	T1a	N0	M0
Стадия IIA	T1b–d, T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b, T3a	N0	M0
Стадия IIIA	T2c–d	N0	M0
	T3b–c	N0	M0
	T3b–c	N0	M0
Стадия IIIB	T3d	N0	M0
	T4b–c	N0	M0
Стадия IIIC	T4d–e	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1

344. Гистологическая классификация меланомы увеального тракта

Гистологически меланома увеального тракта классифицируется следующим образом:

веретенноклеточный тип А;

веретенноклеточный тип В;

эпителиоидные.

345. Диагностические мероприятия (алгоритм)

345.1. Обязательный объем обследования:

визометрия;

тонометрия;

прямая и обратная офтальмоскопия;

осмотр в щелевой лампе;

осмотр с фундус-линзой;

УЗИ глазного яблока;

диафаноскопия;

флуоресцентная ангиография (далее – ФАГ) (по показаниям при затруднениях в диагностике);

тонкоигольная аспирационная биопсия (далее – ТИАБ) (по показаниям при затруднениях в установке диагноза, выполняет онкоофтальмолог);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

УЗИ органов брюшной полости.

345.2. Лабораторные исследования:

группа крови, резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

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

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

общий анализ мочи.

346. Общие принципы лечения

В лечении меланом сосудистого тракта глаза используются органосохраняющие и ликвидирующие методики лечения.

Практически во всех случаях диагноз ставится клинически до начала одного из видов лечения. ТИАБ показана только в особых случаях, когда установить диагноз меланомы по клиническим данным затруднительно. ТИАБ выполняется со срочным цитологическим исследованием. После подтверждения диагноза «меланома хориоидеи» выполняется энуклеация.

Оперативные вмешательства по поводу меланомы сосудистого тракта (включая ТИАБ) осуществляются под общим наркозом.

346.1. Показания к проведению органосохраняющего лечения с использованием β -ОА:

единственный опухолевый очаг;

наибольший диаметр опухоли (основание) не превышает 15 мм;

высота опухоли не превышает 6 мм, в случаях парапапиллярной локализации – 5 мм;

опухоль, прилегающая к диску зрительного нерва (далее – ДЗН), не охватывает его более чем на 1/3 его диаметра;

офтальмоскопически и по данным В-скана отсутствует инвазия в склеру, ДЗН;

среды прозрачные (для осуществления контроля за резорбцией опухолевой ткани).

Только после полного обследования больного, разъяснения метода лечения и согласия его на органосохраняющее лечение начинается подготовка к брахитерапии.

346.2. Противопоказания к проведению органосохраняющего лечения с использованием β -ОА:

диффузный характер роста опухолевой ткани;

наличие двух и более узлов опухоли;

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;
 острые воспалительные заболевания глаз и придаточного аппарата глаза;
 психические заболевания;
 отказ больного от органосохраняющего лечения.

Для облучения клинически установленной меланомы хориоидеи с использованием офтальмоаппликаторов с радионуклидами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ рекомендуемая расчетная доза на вершину опухоли составляет 130 Гр. При локализации в парапапиллярной зоне и зоне папилломакулярного пучка расчетная доза на вершину опухоли – 120 Гр.

Облучение возможно при наличии таких патологий:
 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.

346.3. Особенности лечения больных при повторных аппликациях β -ОА.

После проведения брахитерапии больной наблюдается у онкоофтальмолога.

При необходимости проводится коррекция лечения, ограничение двигательных нагрузок. С подозрением на продолжение роста опухоли решается вопрос о целесообразности проведения повторной брахитерапии или применения ликвидирующей операции в каждом конкретном случае. Повторная брахитерапия проводится при клинически подтвержденном диагнозе «продолжение роста или рецидив опухоли в хориоидее». Подтверждение продолженного опухолевого роста осуществляется:

с помощью прямой офтальмоскопии;
 осмотра опухоли и прилежащих оболочек с фундус-линзой;
 ФАГ;
 В-сканировании оболочек глазного яблока.

Повторная брахитерапия может быть начата не ранее чем через 8–12 месяцев после первого курса лучевого воздействия, стихания лучевых реакций. Повторной брахитерапии могут подвергаться опухоли, перекрываемые имеющимися β -ОА, предел лучевой нагрузки на склеру суммарно не должен превышать 2500 Гр.

346.4. Противопоказания к повторному проведению брахитерапии:

опухольный очаг > 15 мм;
 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 больного, не позволяющее обеспечение анестезиологического пособия.

После проведения повторной брахитерапии послеоперационное выхаживание и наблюдение за больным не отличается от такового после первого лучевого воздействия.

346.5. Все виды лечения больных с клинически установленным диагнозом меланомы хориоидеи производятся в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (табл. 132–133).

Таблица 132

Радужная оболочка	
T1 (T1a, T1b)	Иридэктомия
T1c	Энуклеация глазного яблока
T2	Блокэксцизия опухоли
T2a	Энуклеация глазного яблока
T3	Энуклеация глазного яблока
T3a	Энуклеация глазного яблока
T4	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты с пораженным опухолью глазным яблоком
T4a	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты с пораженным опухолью глазным яблоком
T4b	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты с пораженным опухолью глазным яблоком

Таблица 133

Цилиарное тело и сосудистая оболочка	
T1	При локализации опухоли хориоидеи в заднем полюсе глазного яблока – транспупиллярная термотерапия; при локализации опухоли хориоидеи в зоне экватора и периферии хориоидеи – брахитерапия
T1a	При локализации опухоли в заднем полюсе глазного яблока – транспупиллярная термотерапия; при локализации опухоли в зоне экватора и периферии хориоидеи – брахитерапия
T1b	При вовлечении цилиарного тела с периферии хориоидеи – брахитерапия
T1c	При вовлечении цилиарного тела, но с распространением за пределы глаза ≤ 5 мм в диаметре – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T1d	С вовлечением цилиарного тела и распространением за пределы глаза ≤ 5 мм в диаметре – поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T2a	При основании опухоли < 15 мм, без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза – брахитерапия
T2b	При основании опухоли < 15 мм с вовлечением цилиарного тела – брахитерапия
T2c	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T2d	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T3a	При толщине опухоли от 3,1 до 6 мм и основании опухоли < 15 мм без вовлечения цилиарного тела и распространения за пределы глаза – брахитерапия; при толщине опухоли > 6 мм и основании > 15 мм – энуклеация глазного яблока
T3b	При толщине опухоли от 3,1 до 6,0 мм и основании опухоли < 15 мм с вовлечением цилиарного тела и без распространения за пределы глаза – брахитерапия; при толщине опухоли > 6 мм и основании > 15 мм – энуклеация глазного яблока
T3c	Энуклеация глазного яблока
T3d	Энуклеация глазного яблока
T4a	Энуклеация глазного яблока
T4b	Энуклеация глазного яблока
T4c	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T4d	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока
T4e	Поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока

346.6. При N1 проводится лимфодиссекция зон регионарного метастазирования.

346.7. При M1 проводятся курсы моно- и полихимиотерапии по схемам:
дакарбазин 200–300 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–4-й день (повторение цикла каждые 4 недели);

цисплатин 20 мг/м² внутривенная инфузия с пре- и постгидратацией во 2-й и 5-й дни;

винбластин 1,6 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й день;

дакарбазин 800 мг/м² 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день (цикл – каждые 3 недели).

347. Лечение по стадиям

347.1. При стадии I (pT1 N0 M0) производится транспупиллярная термотерапия или брахитерапия в зависимости от локализации опухолевого процесса в хориоиде. При локализации опухоли хориоидеи в заднем полюсе глазного яблока – транспупиллярная термотерапия, при локализации опухоли хориоидеи в зоне экватора и периферии хориоидеи – брахитерапия.

347.2. Стадия IIA (T1b). При вовлечении цилиарного тела с периферии хориоидеи выполняется 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.

347.3. Стадия IIB (T2b, T3a). При основании опухоли до 15 мм с вовлечением цилиарного тела производится брахитерапия, при толщине опухоли от 3,1–6,0 мм и основании до 15 мм без вовлечения цилиарного тела и распространения опухоли за пределы глаза – брахитерапия, при толщине опухоли более 6,0 мм и основании более 15 мм – энуклеация глазного яблока.

347.4. При стадии IIIA (T2c–d, T3b–c) выполняется энуклеация глазного яблока и поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока.

347.5. При стадии IIIC (T4d–e) производится поднадкостничная экзентерация тканей орбиты и глазного яблока, при толщине опухоли от 3,1–6,0 мм и основании опухоли до 15 мм с вовлечением цилиарного тела и без распространения опухоли за пределы глаза – брахитерапия, при толщине опухоли более 6,0 мм и основании более 15 мм – энуклеация глазного яблока.

347.6. Стадия IIIB (T3d, T4b–c) лечится энуклеацией глазного яблока.

348. Наблюдение, сроки и объем обследования

348.1. Режим наблюдения.

348.1.1. Диспансерное наблюдение за больными после проведения органосохраняющего лечения осуществляется 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Впоследствии – 1 раз в 2 месяца до полной резорбции опухолевой ткани. После формирования полноценного атрофического рубца – 2 раза в год в течение 3 лет. С четвертого года – 1 раз в год.

348.1.2. После проведения энуклеации – 1 раз каждые 3 месяца. В течение второго года после завершения лечения – каждые 6 месяцев. С третьего года после завершения лечения – 1 раз в год.

348.2. Объем обследования:

локальный осмотр при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год;

УЗИ органов брюшной полости – 1 раз в год.

ГЛАВА 38

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С73.00)

На территории Республики Беларусь встречаются две этиологических формы рака щитовидной железы – спорадическая и радиогенная, обусловленная инкорпорацией изотопов йода во время Чернобыльской аварии. Последний вариант наиболее распространен в южных регионах Республики Беларусь. В 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 12,3 на 100 тыс. населения.

Дифференцированные морфологические формы рака щитовидной железы хорошо поддаются лечению и благоприятны в прогностическом отношении. Медуллярная, плоскоклеточная, плохо дифференцированная и недифференцированная карциномы характеризуются высоким метастатическим потенциалом и инвазивным ростом, а потому обычно трудноизлечимы.

Выбор метода лечения определяется степенью распространения опухоли и ее морфологической принадлежностью.

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком щитовидной железы увеличилось с 1022 в 2001 г. до 1169 в 2010 г., то есть в 1,1 раза.

Из вновь заболевших раком этой локализации в 2010 г. 179 случаев зарегистрировано у мужчин и 990 у женщин. У 722 больных (61,8%) установлена I стадия заболевания, у 78 (6,7%) – II, у 213 (18,2%) – III, у 127 (10,9%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком щитовидной железы для всего населения республики составил $12,9^{0/0000}$ мужчин – $4,0^{0/0000}$ женщин – $19,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $9,4^{0/0000}$, $3,3^{0/0000}$, $14,7^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состоял на учете 15 641 больной раком щитовидной железы (2587 мужчин и 13 054 женщины). Болезненность в целом – $161,8^{0/0000}$ у мужчин – $57,4^{0/0000}$ у женщин – $253,1^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 45 больных раком щитовидной железы (10 мужчин и 35 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $0,5^{0/0000}$ у мужчин – $0,2^{0/0000}$ у женщин – $0,7^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,3^{0/0000}$ – для всего населения и женщин и $0,2^{0/0000}$ – для мужчин.

Одногодичная летальность в целом – 2,4%, у мужчин – 2,2%, у женщин – 2,5%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,04 – среди всего населения, 0,06 – у мужчин, 0,04 – у женщин.

349. Морфологическая классификация

В щитовидной железе могут возникать различные по биологическим свойствам опухоли, развивающиеся преимущественно из клеток фолликулярного эпителия. Значительно реже встречаются опухоли другого происхождения (табл. 134).

Таблица 134

Рак	Варианты
Папиллярный (папиллярная аденокарцинома)	Фолликулярный; макрофолликулярный; онкоцитарный; светлоклеточный; диффузно-склеротический; высококлеточный; столбчатоклеточный; солидный; крибриформный (крибриформно-морулярный); папиллярный с фасциитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный с веретеночклеточной и гигантоклеточной карциномой; комбинированный папиллярный и медулярный; папиллярная микрокарцинома
Фолликулярный (фолликулярная аденокарцинома, онкоцитарная карцинома, Гюртле-клеточный рак)	Микроинвазивный; макроинвазивный; онкоцитарный; светлоклеточный
Плохо дифференцированный (плохо дифференцированный фолликулярный или папиллярный рак, солидный вариант фолликулярного рака, трабекулярная карцинома, инсулярный рак)	Микроинвазивный; макроинвазивный; инсулярный; солидный; трабекулярный
Недифференцированный (анапластический) (веретеночклеточный, гигантоклеточный рак, плеоморфная карцинома)	Веретеночклеточный; гигантоклеточный; полиморфноклеточный; псевдогистиоцитарный; сквамозный
Плоскоклеточный (эпидермоидная карцинома)	Ороговевающий; неороговевающий
Мукоэпидермоидный	
Склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилией	
Слизистый	
Медулярный	Папиллярный или псевдопапиллярный; glandулярный (тубулярный или фолликулярный); крупноклеточный; веретеночклеточный; мелкоклеточный и нейробластомоподобный; параганглиомоподобный; онкоцитарный; светлоклеточный; ангиосаркомоподобный; плоскоклеточный; меланин-продуцирующий; амфикринный
Смешанный медулярный и фолликулярно-клеточный	
Веретеночклеточная опухоль с тимусоподобной дифференцировкой	
Рак с тимусоподобной дифференцировкой	

350. Диагностика

350.1. Дооперационный диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, результатах УЗИ шеи и тонкоигольной биопсии опухоли. Помимо этого, к числу обязательных диагностических методов исследования относят рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, томографию шеи и средостения, а также ларингоскопию.

350.2. По индивидуальным показаниям производится эзофагография (эзофагоскопия), бронхоскопия, компьютерная (магнитно-резонансная) томография шеи и средостения, пункционная или эксцизионная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи, остеосцинтиграфия, сцинтиграфия щитовидной железы, рентгенография костей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ангиография, флебография и лабораторные тесты для выявления маркеров рака щитовидной железы (кальцитонин, тиреоглобулин, раково-эмбриональный антиген). В случаях, когда пункционная биопсия оказывается нерезультативной трехкратно, а по результатам ультразвукографии шеи диагноз рака наиболее вероятен, может быть предпринято молекулярно-генетическое исследование пункта для выявления специфических мутаций генов BRAF и RET/PTC1. Методика выполняется при помощи полимеразной цепной реакции.

350.3. В ряде случаев целесообразно исследование концентрации ТТГ, трийодтиронина и тироксина в периферической крови.

350.4. Диагностические исследования при раке щитовидной железы (табл. 135).

Таблица 135

Исследование	Цель
Ультрасонография шеи (УЗИ)	Оценка щитовидной железы, опухоли и лимфатических узлов шеи
Пункционная биопсия узла щитовидной железы	Верификация диагноза
Пункционная или эксцизионная биопсия лимфоузла шеи	Верификация диагноза
Рентгенография, томография шеи и средостения	Определение локализации и размеров опухоли
Рентгенография органов грудной полости	Диагностика метастазов в легких и лимфатических узлах средостения
Сканирование	Диагностика медиастинальных новообразований щитовидной железы или отдаленных метастазов рака (технеций-99м, йод-131)
Компьютерная томография	Определение точных размеров, локализации и распространения опухоли
Ларингоскопия	Диагностика вовлечения в опухолевый процесс гортанных нервов
Магнитно-резонансная томография	Уточнение данных о сосудистых структурах шеи и средостения. Выявление возможной инвазии пищевода, трахеи, магистральных сосудов
Эзофагоскопия, эзофагография	Диагностика инвазии пищевода
Бронхоскопия	Выявление инвазии опухоли в трахею
Флебография	Диагностика поражений в бассейне верхней полой вены
Гормональные исследования	Диагностика гипертиреоза, гипотиреоза и определение маркеров рака щитовидной железы
Молекулярно-генетический анализ биопсийного материала опухоли	Выявление специфических мутаций BRAF, RET/PTC1 в случае трехкратной неинформативной пункционной биопсии опухоли

350.5. Интраоперационная диагностика включает прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

350.6. Регионарными считаются семь уровней лимфоотока:

- 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. Лимфоузлы заднего треугольника шеи.
- VI. Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.
- VII. Верхние медиастинальные лимфатические узлы.

350.7. Окончательный диагноз рака щитовидной железы подтверждает морфологическое изучение удаленного препарата и скинтиграфия тела с ¹³¹I.

351. Классификация TNM (UICC)

Классификация применима только для рака, который должен быть подтвержден морфологически. Регионарными считаются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.

351.1. T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

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

T1a – опухоль до (\leq) 10 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T1b – опухоль > 10 мм, но < 20 мм в наибольшем измерении;

T2 – опухоль от 20 до 40 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T3 – опухоль размером > 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным экстраиреоидным распространением (претиреоидные мышцы, перитиреоидные мягкие ткани);

pT4a – опухоль распространяется за пределы капсулы щитовидной железы с инвазией возвратного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожно-жировой клетчатки;

pT4b – опухоль инфильтрирует предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или окружает сонную артерию¹;

T4a – внутритиреоидная резектабельная анапластическая карцинома;

T4b – экстраиреоидная нерезектабельная анапластическая карцинома.

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. Анапластические (недифференцированные) карциномы всегда относят к категории T4.

351.2. 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, яремных, надключичных (уровни I–V), ретрофарингеальных и медиастинальных лимфатических узлов (уровень VII);
 pTN – гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.

351.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются;

M1 – отдаленные метастазы установлены.

351.4. 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. 136).

Таблица 136

Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов до 45 лет)			
Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1
Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов 45 лет и более)			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1–3	N1a	M0
Стадия IVa	T4a	N0–1a	M0
	T1–4a	N1b	M0
Стадия IVb	T4b	Любая N	M0
Стадия IVc	Любая T	Любая N	M1
Медуллярный рак			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2–3	N0	M0
Стадия III	T1–3	N1a	M0
Стадия IVa	T4a	N0–1a	M0
	T1–4a	N1b	M0
Стадия IVb	T4b	Любая N	M0
Стадия IVc	Любая T	Любая N	M1
Анапластический (недифференцированный) рак (во всех случаях считается IV стадией заболевания)			
Стадия IVa	T4a	Любая N	M0
Стадия IVb	T4b	Любая N	M0
Стадия IVc	Любая T	Любая N	M1

351.5. Многофokusный рост в наибольшей степени свойственен папиллярной карциноме и генетически детерминированному медуллярному раку. Прочие разновидности органотипических злокачественных опухолей щитовидной железы (например, фолликулярная карцинома) в этой категории встречаются исключительно редко. Все варианты строения папиллярного рака объединяют характерные ядерные изменения, однако, совмещение особенностей архитектуры, клеточного строения и характера роста порождает выраженный вну-

тригрупповой полиморфизм. В категории (m) можно рассматривать случаи сочетания нескольких анатомически обособленных одинаковых или различных вариантов строения папиллярного рака в одной и той же или в обеих долях щитовидной железы. Если же отмечаются карциномы неодинаковых разновидностей (например, анапластический и папиллярный, медуллярный и папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак и т.п.), то подобные наблюдения расцениваются как первично-множественный рак, и каждая опухоль классифицируется исходя из собственного размера, прорастания за пределы капсулы щитовидной железы и метастатического потенциала. К категории (m) также не относятся случаи интратиреоидной лимфогенной диссеминации псаммомными тельцами и/или опухолевыми комплексами.

352. Лечение

Основной метод лечения больных состоит в выполнении оперативных вмешательств в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапией левотироксином, а также дистанционной гамма-терапии по индивидуальным показаниям. В большинстве наблюдений такой подход приводит к излечению больных.

352.1. Хирургическое лечение.

352.1.1. Показанием к хирургическому лечению следует считать морфологически верифицированный рак или обоснованное подозрение к этому заболеванию, полученное пункционной биопсией узла в щитовидной железе или пункционной (эксцизионной) биопсией увеличенного шейного лимфатического узла. Основание для операции – определяемые при ультразвукографии узловые новообразования гетерогенной структуры с неровными контурами и кальцинатами.

Все операции по поводу рака щитовидной железы должны выполняться под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно, с учетом данных о топографии опухоли и ее регионарных метастазов.

Хирургическое лечение должно проводиться с соблюдением абластики. Это достигается удалением тканей в закрытом фасциальном футляре и применением коагуляции мелких сосудов. Выбор хирургического доступа осуществляется с учетом объема вмешательства и его возможных косметических последствий.

352.1.2. Объем операции определяется степенью распространения опухоли, ее морфологическим вариантом карциномы и возрастом больных.

При медуллярном, плохо дифференцированном, анапластическом и плоскоклеточном раке всегда показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия.

У пациентов с папиллярным и макроинвазивным фолликулярным раком и распространением опухоли (T1–4 N0–1 M0–1) производится экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия. При солитарной микрокарциноме (T1a N0 M0) с размером опухоли < 5 мм, а также в случаях минимально инвазивного фолликулярного рака допустимо выполнение гемитиреоидэктомии. Субтотальная резекция щитовидной железы считается функционально мало оправданной.

За исключением случаев микроинвазивного фолликулярного рака, центральную шейную лимфодиссекцию (уровень VI) проводят у всех пациентов вне зависимости от размеров первичного очага, гистологической структуры опухоли и состояния лимфатических узлов шеи по результатам дооперационной ультразвукографии.

352.1.3. Двусторонняя селективная лимфодиссекция (уровни II, III и IV) показана больным папиллярным раком щитовидной железы с размером опухоли

≥ 5 мм в наибольшем измерении, а также при медуллярном и плохо дифференцированном раке с распространением (T1–3 N0–1b M0).

352.1.4. Радикальная или радикальная модифицированная лимфодиссекция (уровни I–VI) выполняется у пациентов с множественным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов шеи и при вовлечении в опухолевый процесс мышц шеи и внутренней яремной вены.

352.1.5. Медиастинальную лимфодиссекцию применяют у пациентов с регионарными метастазами (N1b) медуллярного, плохо дифференцированного или анапластического рака. Данная методика предполагает вертикальную sternotomy 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.

352.1.6. Оперативные вмешательства при раке щитовидной железы (табл. 137).

Таблица 137

На щитовидной железе	Тотальная тиреоидэктомия; гемитиреоидэктомия
На лимфатических узлах	Радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI); модифицированная радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI); селективные диссекции: верхняя (уровни I–III); латеральная (II–IV); задняя латеральная (V); центральная (VI); медиастинальная (VII)

Нерадикальным хирургическим лечением считаются интракапсулярные операции, выполненные без удаления клетчатки и регионарных лимфатических узлов шеи.

353. Радиойодтерапия

После осуществления радикального хирургического лечения раннее обнаружение персистирующей опухоли или ее рецидивов представляет собой первоочередную задачу для достижения успеха в лечении и приемлемых показателей выживаемости пациентов, страдающих дифференцированными формами рака щитовидной железы.

353.1. Радиойодтерапия применяется после хирургического лечения пациентов с папиллярным и фолликулярным раком с целью абляции йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином. Применение данного метода лечения возможно только после выполнения тотальной тиреоидэктомии и удаления регионарных метастазов. Пациент должен находиться в глубоком гипотиреозе (ТТГ > 30 мU/l), что достигается отменой на 3–4 недели гормонотерапии левотироксином. До начала лечения выполняется радиойодтест или скинтиграфия тела с ¹³¹I.

353.2. Радиойоддиагностика проводится у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы в следующих случаях:

до операции обнаружены отдельные метастазы в легких, костях, других органах и тканях;

у детей, подростков и взрослых в возрастной группе до 50 лет, за исключением случаев солитарной микрокарциномы (T1 N0 M0);

у лиц старше 50 лет при доказанном экстраиреоидном распространении опухоли и (или) множественных регионарных метастазах (pT4, pN1).

353.3. Перед проведением радиойодтеста обязательно исследуется уровень ТТГ, тиреоглобулина, кальция и фосфора в крови, выполняется общий анализ крови, ультрасонография шеи, рентгенография легких в двух проекциях и функция внешнего дыхания.

353.4. За 30 мин до приема ^{131}I назначаются средства, обволакивающие слизистую оболочку желудка, и антиспазматические препараты. Для выполнения исследования ^{131}I вводится перорально или внутривенно с активностью от 3 до 10 МВq. Если через 24 часа в области шеи накапливается более 20% радиофармпрепарата, то необходимо повторное хирургическое вмешательство для удаления резидуальной тиреоидной ткани. Если накопление ^{131}I в остатках тиреоидной ткани выше 1%, то показаны абляционные курсы радиойодтерапии. Для расчета активности ^{131}I следует ориентироваться на данные табл. 138.

Таблица 138

Процент накопления ^{131}I через 24 часа	Взрослые (GBq)	Дети (MBq на кг веса тела)
< 5%	Максимально 3 GBq	≈ 50 MBq
5–10%	1–2 GBq	≈ 25 MBq
10–20%	Максимально 1 Gbq	≈ 15 MBq

Через 72 часа после приема ^{131}I назначается тироксин из расчета 2,5 мкг на кг веса тела утром за 30 мин до еды и продолжается в последующие дни.

353.5. Сцинтиграфия тела проводится на 4–8-й день после приема ^{131}I при остаточной активности в теле 40–100 МВq. До этого исследования пациент освобождает кишечник и мочевой пузырь. С помощью сцинтиграфии могут быть обнаружены остатки тиреоидной ткани на шее, метастазы в легких, костях и других органах.

353.6. При планировании повторных курсов радиойодтерапии за 4 недели до начала лечения отменяются приемы тироксина. Следует выполнить следующие диагностические исследования: определение уровня ТТГ, тиреоглобулина, кальция и фосфора в крови, общий анализ крови, ультрасонографию шеи, рентгенографию легких в двух проекциях и функцию внешнего дыхания.

353.7. Радиойоддиагностика применяется при раке рТ2–4 N0–1 M0 300–400 МВq перорально ^{131}I или внутривенно, а затем через 24–48 часов производится сцинтиграфия всего тела. Если метастазов, накапливающих ^{131}I , не обнаружено (M0), то радиойодтерапию не следует проводить. Этот метод лечения необходим при выявлении отдаленных метастазов опухоли. Для взрослых максимальная активность препарата составляет 7,5 GBq ^{131}I , а для детей – 100 MBq ^{131}I на кг массы тела.

353.8. Высокие уровни ТТГ, необходимые для стимуляции захвата радиоактивного йода, считаются обязательным условием как для абляции резидуальной тиреоидной ткани, так и при терапии диссеминированных форм рака щитовидной железы. Пациенты, отменившие прием гормонов щитовидной железы, страдают от симптомов гипотиреоза до 8 недель, а с учетом необходимости специального обследования на втором – третьем годах наблюдения, этот срок растягивается до 24 недель.

353.9. Альтернатива общепринятой методике радиойодтерапии – применение рекомбинантного человеческого ТТГ (тирогена), позволяющего избежать

гипотиреоза, связанного с отменой тироксина. Пациент в этих случаях продолжает гормонотерапию. Две внутримышечные инъекции препарата на протяжении двух дней позволяют достигнуть уровня ТТГ более 30 мU/l на следующий день после второй инъекции.

353.9.1. Препарат выпускается во флаконах с содержанием 1,1 мг тирогена. При последующем разведении в 1,2 мл воды для инъекций и взятии 1 мл в нем находится требуемая активность 0,9 мг тиротропина альфа.

353.9.2. Показания: скintiграфический поиск возможных остатков щитовидной железы (табл. 139) и предтерапевтическое стимулирование для абляции тиреоидной резидуальной ткани при помощи лечебных активностей ¹³¹I (табл. 140).

Таблица 139

Диагностическое использование				
День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Тироген	Тироген	¹³¹ I		Определение тиреоглобулина и скintiграфия тела

Таблица 140

Абляция остаточной ткани			
День 1	День 2	День 3	Посттерапевтическая скintiграфия через 3–5 дней после ¹³¹ I
Тироген	Тироген	¹³¹ I	

353.9.3. Противопоказания к назначению тирогена: гиперчувствительность к человеческому тиреотропину, беременность. Побочные реакции (тошнота, головная боль) отмечаются в 5–10% наблюдений.

353.9.4. Практическое применение:

две дозы по 0,9 мг тирогена вводятся с 24-часовым интервалом путем только внутриягодичной инъекции (не должен вводиться внутривенно!);

для скintiграфии и/или абляции введение радиоактивного йода проводится через 24 часа после последней инъекции тирогена. Исследование выполняется через 48–72 часа после приема ¹³¹I;

для определения уровня тиреоглобулина забор крови осуществляется через 72 часа после последней инъекции тирогена;

детям тироген назначается в исключительных случаях.

Применение тирогена по эффективности эквивалентно общепринятому методу радиоiodтерапии с отменой супрессивной гормонотерапии тироксином. При этом пациент поддерживается в активном состоянии, его трудоспособность сохраняется, а срок госпитализации существенно сокращается.

353.10. Контроль эффективности радиоiodтерапии:

каждые 6 месяцев выполняются общие клинические исследования, определение ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, кальция, общий анализ крови, УЗИ шеи;

каждые 24 месяца проводится радиоiodдиагностика (300–400 MBq ¹³¹I), после предварительной отмены тироксина (за 4 недели) – рентгенография легких в двух проекциях.

354. Дистанционная лучевая терапия

Наружное облучение при раке щитовидной железы применяется редко, и его эффективность остается спорной.

355. Супрессивная терапия левотироксином

355.1. Применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии 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.

355.2. Супрессивная гормонотерапия показана при папиллярном и макроинвазивном фолликулярном раке независимо от объема произведенной операции. Для достижения эффекта левотироксин назначается в следующих дозах: 2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;

2,5 мкг на 1 кг массы у взрослых.

В последующем начальная доза препарата титруется и корректируется для достижения целевых уровней супрессии ТТГ.

Эффективность супрессивной терапии оценивается по результатам радиоiodдиагностики, сцинтиграфии тела с ¹³¹I, уровню тиреоглобулина в крови, УЗИ шеи, рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной полости.

355.3. Контроль ТТГ и коррекция дозы тироксина. Нормальной концентрацией ТТГ в крови считается 0,5–5,0 мU/l. Исследование концентрации этого гормона должно осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после операции. В последующие сроки – не реже 2 раз в год. Коррекцию дозы тироксина (повышение, понижение), если она нужна, следует проводить постепенно по 25 мкг в сутки с учетом категорий риска прогрессирования заболевания (табл. 141).

Таблица 141

Очень низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
T1 (< 1 см) N0 M0	T1(> 1 см) N0 M0	T3 и T4
	T1 N0 M0	Любое сочетание с N1
	T2 N0 M0	Любое сочетание с M1

Пациентам с высоким риском рецидива заболевания при проведении супрессивной терапии показан целевой уровень ТТГ не выше 0,1 мU/l. При низком риске допустимы уровни 0,1–0,5 мU/l.

355.4. Долгосрочное наблюдение. У больных персистирующим заболеванием целевой уровень ТТГ не должен превышать 0,1 мU/l. Пациенты, клинически излеченные, но принадлежащие к группе высокого риска поддерживают супрессию ТТГ на уровне 0,1–0,5 мU/l в течение 10 лет.

Пациенты, клинически излеченные и принадлежащие к группе низкого риска, поддерживают нормальные уровни ТТГ 0,3–2,0 мU/l.

355.5. Побочные эффекты супрессивной терапии. Вследствие длительного применения высоких доз тироксина возможно развитие гипертиреоза, остеопороза и нарушение функции сердца. Остеопороз, возникающий в результате потери минеральных компонентов кости, увеличивает риск развития переломов. Более частые осложнения – сердечные нарушения: тахикардия, гипертрофия левого желудочка, увеличение риска аритмий.

При возникновении указанных осложнений и невозможности компенсации медикаментозными средствами следует переходить на заместительную терапию.

355.6. Продолжительность супрессивной терапии тироксином устанавливается индивидуально с учетом морфологической особенности карциномы, ее распространения, радикальности операции, возраста пациентов.

У детей, подростков, взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстра tireоидным раком pT4 N0–1 M0–1 супрессивная гормонотерапия должна проводиться пожизненно.

355.7. Перевод больных с супрессивной на заместительную терапию тироксином может быть произведен:

у пациентов из группы очень низкого и низкого риска развития рецидива заболевания;

при интратиреоидном папиллярном и фолликулярном раке (pT2–3 N0–1 M0) после радикальной операции и радиойоддиагностики, если в течение 15 лет не было прогрессирования заболевания;

при солитарной микрокарциноме (pT1 N0–1a M0) папиллярного и фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов.

356. Заместительная гормональная терапия

Применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

356.1. Показания:

лица старше 65 лет при заболеваниях сердца;

побочные реакции и осложнения (остеопороз, сердечные заболевания), развившиеся вследствие лечения супрессивными дозами тироксина;

достижение стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей более 10 лет, у взрослых – более 15 лет;

другие случаи, когда невозможна супрессивная терапия.

356.2. При заместительной гормонотерапии уровень тироксина в крови должен находиться в пределах 0,3–2,0 мU/l.

Рекомендуемая доза: 1,6 мкг на кг веса для взрослых, 2 мкг на кг массы для детей. Контроль уровня ТТГ в крови – 1 раз в 6 месяцев (2 раза в год).

Заместительная терапия у больных раком щитовидной железы проводится пожизненно.

357. Химиотерапия

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном, фолликулярном и плохо дифференцированном раке щитовидной железы.

Лекарственное противоопухолевое лечение показано при анапластическом (недифференцированном) раке щитовидной железы с применением стандартных схем CAV, BAV, AB (табл. 142).

Таблица 142

Схема лечения	Препараты	Разовая доза (мг/м ²)	Суммарная доза (мг/м ²)	Дни и способ введения
CAV	Циклофосфан	400	2400	6 введений через день внутримышечно
	Доксорубин	60	60	1-й день внутривенно
	Винкристин	1,4	2,8	1-й и 7-й дни внутривенно
BAV	Блеомицин	30	30	1-й день внутривенно
	Доксорубин	60	60	1-й день внутривенно
	Винкристин	1,4	1,4	1-й день внутривенно
AB	Блеомицин	30	120	2 раза в неделю 4 введения внутримышечно
	Доксорубин	60	90	1-й, 7-й и 15-й дни внутривенно

При диссеминированном и местно-распространенном медуллярном раке щитовидной железы использование производных платины и таксоидов позволяет стабилизировать, а в ряде случаев достичь существенной регрессии очагов опухоли. Показания к назначению адъювантной химиотерапии при медуллярных карциномах IV стадии устанавливаются консилиумом.

ГЛАВА 39

РАК ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Рак из невыявленного первичного очага (НПО) – 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.

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев увеличилось с 603 в 2001 г. до 676 в 2010 г. В 2010 г. заболело 373 мужчины и 230 женщин.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения составил 7,1‰₀₀₀ мужчин – 9,4‰₀₀₀ женщин – 5,1‰₀₀₀, а стандартизованный – 4,2‰₀₀₀, 7,0‰₀₀₀, 2,4‰₀₀₀ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 893 больных (448 мужчин и 445 женщин). Болезненность в целом – 9,4‰₀₀₀ у мужчин – 10,2‰₀₀₀ у женщин – 8,8‰₀₀₀.

В 2010 г. умерло 530 больных данной патологии (331 мужчина и 199 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – 5,6‰₀₀₀ у мужчин – 7,5‰₀₀₀ у женщин – 3,9‰₀₀₀, а стандартизованный – 3,3‰₀₀₀, 5,6‰₀₀₀ и 0,2‰₀₀₀ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 68,7%, у мужчин – 73,0%, у женщин – 62,1%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,79 – среди всего населения, 0,8 – у мужчин, 0,76 – у женщин.

В одной трети случаев первичный очаг проявляется в ходе течения болезни, еще в трети – на вскрытии, у оставшейся трети 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 – 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.

358. Диагностические мероприятия

Целью обследования больных раком из НПО является не установление определенного диагноза любой ценой, а выделение тех, кого возможно вылечить, в первую очередь больных с опухолями головы и шеи, лимфомами, экстрагонадными герминогенными опухолями, дифференцированным раком щитовидной железы, а также тех, кому можно провести эффективную химио- и гормонотерапию (при раке молочной и предстательной железы, мелкоклеточном раке легкого, раке яичников).

358.1. Анамнез с учетом ранее выполненных опухолей, спонтанно регрессировавших опухолевидных образований, резецированных в ходе предшествующих операций органов и тканей.

358.2. Физикальное исследование (пальпация лимфатических узлов, осмотр кожи, обследование молочных желез, простаты, прямой кишки, яичек, ЛОР-осмотр, гинекологическое исследование).

358.3. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

358.4. КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза. При наличии соответствующей клинической симптоматики нужны эндоскопические исследования.

358.5. Дообследование необходимо и в ряде частных случаев:

маммография – при подозрении на метастазирующий рак молочной железы (например, женщинам с поражением подмышечных лимфатических узлов, кроме маммографии, целесообразно проводить определение рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани метастаза);

определение сывороточного ПСА (у мужчин с подозрением на рак предстательной железы, например при наличии метастазов в костях);

определение уровня 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;

КТ органов головы и шеи – при поражении шейных лимфоузлов плоскоклеточным раком.

358.6. Особые ситуации в плане диагноза – 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 оболочки. Бронхоскопия показана тем больным, у которых метастазы плоскоклеточного рака локализируются в нижней трети шеи и надключичных лимфатических узлах.

При метастазах плоскоклеточного рака в паховых лимфатических узлах у женщин проводится тщательное гинекологическое исследование, прежде всего вульвы, влагалища и шейки матки; у мужчин – исследование полового члена. Также исследуется аноректальная область, включая ректоскопию (аноскопию).

358.7. Одним из решающих моментов в определении тактики лечения больных раком из НПО является морфологическое исследование (световая микроскопия). Необходимо отметить, 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 трепанобиопсии.

358.8. На этапе световой микроскопии злокачественные новообразования из НПО подразделяются на пять групп, что необходимо для дальнейших диагностических и лечебных мероприятий:

- высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома;
- низкодифференцированная аденокарцинома, или низкодифференцированный рак;
- плоскоклеточный рак;
- недифференцированная злокачественная опухоль;
- рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

Иммуногистохимическое исследование необходимо, прежде всего, при недифференцированных злокачественных опухолях с целью исключить ряд потенциально курательных заболеваний (лимфомы и герминоклеточные опухоли).

В случаях, когда после световой микроскопии и иммуногистохимического исследования устанавливается диагноз саркомы, меланомы либо лимфомы, лечение проводится в соответствии с рекомендациями для данных нозологических форм.

При этом 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.

Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике рака из невыявленного первичного очага (табл. 143):

Таблица 143

Тип опухоли	Цитokerатины	Рецепторы эстрогена и прогестерона	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB45	Хромогранин, NSE	ПСА	АФП, ХГЧ, РЛАР	Виментин, десмин
Недифференцированная карцинома	+	+/-	-	-	-	+	-	-	-
Рак молочной железы	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Рак предстательной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Герминогенные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Лимфома	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Меланома	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Саркома	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нейроэндокринные опухоли	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Рак щитовидной железы	+	-	+	-	-	-	-	-	-

359. Лечение

Самую многочисленную категорию составляют больные аденогенным раком. Эта же категория в целом наименее благоприятна в прогностическом плане.

359.1. Аденокарцинома (высоко- или умеренно дифференцированная).

359.1.1. Клинические характеристики:

обычно больные 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 обычно 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.

359.1.2. 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. Чаще используются комбинации на основе препаратов платины (табл. 144).

Таблица 144

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5 в 1-й день	3 недели
Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин 60–75 мг/м ² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни	3 недели
Паклитаксел + цисплатин + флуороурацил	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день (3 часа) + цисплатин 100 мг/м ² во 2-й день + флуороурацил 500 мг/м ² /сут. в течение 120 часов	3 недели
EP	Цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день + эпопозид 100 мг/м ² в 1–3-й день	3 недели
Капецитабин ± оксалиплатин	Капецитабин 2000 мг/м ² в 1–14-й день + оксалиплатин 85–130 мг/м ² в 1-й день	3 недели

Отдельно рассматривается ряд клинических ситуаций, в которых можно ожидать значительно лучших результатов специального лечения.

359.2. Женщинам с локальным поражением подмышечных лимфатических узлов проводится лечение, аналогичное лечению второй стадии рака молочной железы. Аджьювантная системная терапия осуществляется по тем же принципам, что и при раке молочной железы. И здесь важную роль играет определение гормональных рецепторов в ткани метастатических узлов.

359.3. У женщин с канцероматозом брюшины часто гистологическая структура метастазов уже может косвенно указывать на рак яичников (например, серозная карцинома или папиллярная 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 больных целесообразно определить сывороточный СА–125, который в дальнейшем может быть использован в качестве маркера (в случаях, когда показатели повышены).

359.4. У мужчин с метастатическим поражением костей наиболее частая причина метастазов в костях – рак предстательной железы. Значительную помощь в диагностике оказывает определение сывороточного ПСА, а также иммуногистохимическое исследование биоптата из метастатического очага на ПСА.

У значительной части больных с таким поражением может быть достигнут длительный паллиативный эффект от гормональной терапии.

359.5. Больным с резектабельными опухолевыми образованиями при переносимости хирургического вмешательства показана резекция опухолевого образования (-ий). Это относится и к метастазам в печени и головном мозгу. Необходимость послеоперационной лучевой терапии и химиотерапии определяется индивидуально.

360. Синдром экстрагонадного герминогенного рака

Больные с локализацией опухолевого процесса в средостении, или забрюшинно, и/или повышенным содержанием сывороточного бета-хорионического гонадотропина либо альфа-фетопротеина должны получать лечение в соответствии с тактикой лечения смешанных опухолей яичка с плохим прогнозом. Такая тактика применима и в случаях, когда морфологическая структура опухоли не позволяет установить диагноз экстрагонадного герминогенного рака непосредственно.

361. Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак составляет от 5 до 10% всех случаев рака из НПО. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов встречается чаще всего. Другая важная группа – больные с изолированным поражением паховых лимфатических узлов. Всем этим пациентам необходимо специфическое лечение, поскольку потенциально возможно достижение длительной выживаемости.

361.1. Больные с изолированным поражением шейных лимфатических узлов 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.

361.2. Больным с изолированным поражением паховых лимфатических узлов, когда первичную опухоль не удалось выявить, проводят лимфаденэктомию. Целесообразна последующая лучевая терапия, возможно с химиотерапией, включающей препараты платины.

361.3. В остальных случаях плоскоклеточного рака (имеющих большую распространенность) наиболее часто применяется системная химиотерапия, включающая цисплатин и флуороурацил (с возможным добавлением паклитаксела), но ее применение носит сугубо паллиативный характер.

362. 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).

Отличительная черта этой категории рака – весьма высокая чувствительность к цисплатинсодержащей химиотерапии. Схема выбора – комбинация цисплатин + этопозид.

ГЛАВА 40

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (С81)

В течение последних десяти лет в Беларуси лимфомой Ходжкина заболевало 270–300 человек ежегодно.

В 2010 г. в республике зарегистрировано 284 новых случая этого заболевания (128 – среди мужчин, 156 – среди женщин). У 26 больных (9,2%) установлена I стадия заболевания, у 146 (51,4%) – II, у 57 (20,1%) – III стадия, у 16 (5,6%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости этой патологией для всего населения республики составил $2,9^{0/0000}$ мужчин – $2,8^{0/0000}$ женщин – $3,0^{0/0000}$, а стандартизованный – $2,6^{0/0000}$, $2,5^{0/0000}$, $2,7^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 4245 больных (1820 мужчин и 2425 женщин), болезненность в целом – $43,9^{0/0000}$ у мужчин – $40,4^{0/0000}$ у женщин – $47,0^{0/0000}$.

В 2010 г. умер 81 больной лимфомой Ходжкина (41 мужчина и 40 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности в целом по республике – $0,8^{0/0000}$ у мужчин – $0,9^{0/0000}$ у женщин – $0,8^{0/0000}$, а стандартизованный – $0,6^{0/0000}$, $0,7^{0/0000}$ и $0,5^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 11,6%, у мужчин – 16,8%, у женщин – 6,5%. Соотношение смертности и заболеваемости лимфогранулематозом выглядело следующим образом: 0,29 – среди всего населения, 0,32 – у мужчин, 0,26 – у женщин.

363. 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.

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза (классификация ВОЗ, 2008):

- лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания;
- классическая лимфома Ходжкина:
- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание;
- классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз;
- классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная;
- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.

364. Клиническое стадирование

Цель стадирования – распределить больных 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.

364.1. К лимфатическим структурам относятся:

- лимфатические узлы;
- вальдейерово кольцо;
- селезенка;
- аппендикс;
- вилочковая железа;
- пейеровы бляшки.

364.2. Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей – обозначается символом E.

364.3. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (табл. 145).

Таблица 145

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I)
	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE)
	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE)
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II)
	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE)
	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE)
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIE + S)
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов; изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегионарных) лимфатических узлов ¹

Примечание:

¹ Поражение печени, костного мозга, легкого (кроме прямого распространения опухоли из лимфатических узлов) всегда расценивается как диффузное экстранодальное распространение болезни (IV стадия).

Каждая стадия должна быть разделена на симптомы 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.

365. 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 их другие группы. Пункционной биопсии для начальной диагностики недостаточно;

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, органов грудной клетки, брюшной полости и таза;

остеосцинтиграфия (по показаниям);

рентгенография костей при наличии жалоб у больного на боли, а также при выявлении изменений на сцинтиграммах;

группа крови и резус-фактор;

общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ;

биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза);

исследование уровня гормонов щитовидной железы при поражении шейных лимфатических узлов и планировании облучения области шеи;

биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) (цитологического исследования недостаточно);

сцинтиграфия с галлием.

При формулировке окончательного диагноза обязательно указываются стадия, наличие или отсутствие В-симптомов, зон массивного поражения, вовлечение селезенки и экстранодальных областей.

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.

365.1. Факторы риска. Наиболее значимые факторы риска, определяющие прогноз болезни:

А – массивное поражение средостения: медиастинально-торакальный индекс (МТИ) $\geq 0,33$. МТИ определяется как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6 грудных позвонков;

В – экстранодальное поражение;

С – СОЭ ≥ 50 мм/ч при стадии А; ≥ 30 мм/ч при стадии Б;

Д – поражение трех и более лимфатических областей (рис. 20).

366. Общие принципы лечения больных лимфомой Ходжкина

Лечение больных проводится с учетом стадии заболевания и факторов риска (рис. 21).



Рис. 20. Зоны (мелким шрифтом) для определения стадии лимфомы и области (крупным шрифтом) для определения прогностической группы

366.1. Лечение больных лимфомой Ходжкина всегда начинается с химиотерапии, и только у больных с IA стадией без факторов риска и гистологическим вариантом лимфоидного преобладания возможно применение одной только лучевой терапии на пораженную зону (СОД 30 Гр).

366.1.1. Схема ABVD:

доксорубицин 25 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й и 15-й дни;

блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 15-й дни;

винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 15-й дни;

дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й и 15-й дни.

Перерыв между курсами – 2 недели, начало следующего курса на 29-й день после начала предшествующего.

366.1.2. Схема BEACOPP-based:

циклофосфамид 650 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

доксорубицин 25 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день;

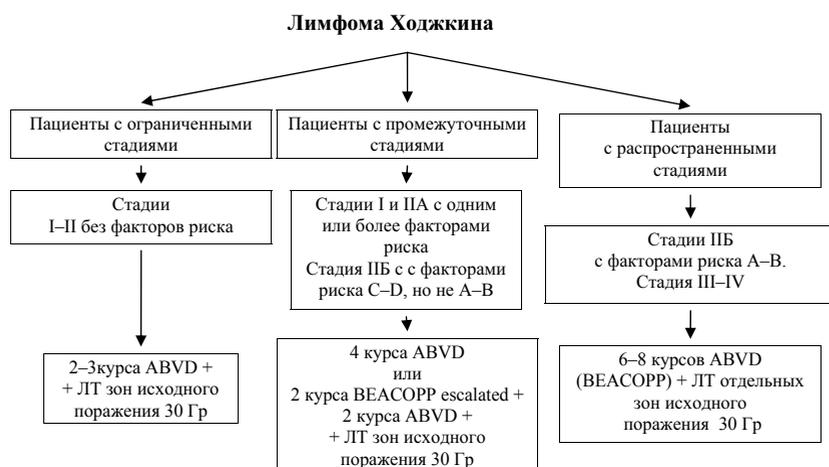


Рис. 21. Общая схема лечения лимфомы Ходжкина

прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день;
 преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день;
 винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно в 8-й день (максимально 2 мг);
 блеомицин 10 мг/м² внутривенно в 8-й день.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

366.1.3. Схема BEACOPP-escalated:

циклофосфамид 1250 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;
 доксорубин 35 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин 1-й день;
 этопозид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–3-й день;
 прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день;
 преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день;
 винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно в 8-й день (максимально 2 мг);
 блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10–15 мин в 8-й день;
 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.

366.2. Следующий обязательный компонент лечения – лучевая терапия. Облучению подвергаются только зоны, исходно вовлеченные в опухолевый процесс.

При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда обсуждается вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

366.3. Лечение больных с ограниченными стадиями.

Программа лечения: 2–3 курса ABVD + облучение зон исходного поражения в дозе 30 Гр. Промежуток между курсами химиотерапии – 2 недели. Лучевая

терапия начинается спустя 2–3 недели после завершения химиотерапии в режиме облучения (5 раз в неделю разовой дозой 1,8 Гр, СОД 30 Гр).

366.4. Лечение больных с промежуточными стадиями.

Программа лечения:

4 курса АВВД + облучение зон исходного поражения в СОД 30 Гр.

Промежуток между курсами химиотерапии – 2 недели. Начало лучевой терапии – через 2–3 недели после завершения химиотерапии. Облучение проводится 5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр.

Компенсированным пациентам в возрасте до 60 лет проводится более интенсивное лечение:

2 курса ВЕАСОРР-escalated с последующими 2 курсами АВВД и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр (5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр).

366.5. Лечение больных неблагоприятной прогностической группы.

Стандарт лечения при распространенных стадиях – химиотерапия по схеме АВВД или ВЕАСОРР. Лучевая терапия проводится пациентам с большими остаточными массами опухоли после химиотерапии.

Программа лечения:

больным в возрасте до 60 лет выполняется 6 курсов АВВД (при полной регрессии после 4 курсов) или 8 курсов АВВД (при частичной регрессии после 4 курсов).

Альтернативная лечебная тактика – проведение 4 курсов по схеме ВЕАСОРР-escalated с последующей оценкой эффекта (при полной регрессии дополнительно назначаются 4 курса ВЕАСОРР-base, при частичном эффекте – 4 курса ВЕАСОРР-escalated). Режим ВЕАСОРР-escalated отличается повышенной токсичностью и требует применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF).

Через 3 недели после завершения химиотерапии всем больным проводится облучение резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см (5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр).

Терапия выбора для пациентов в возрасте старше 60 лет – 6–8 курсов АВВД с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см (РОД 1,8 Гр, СОД 30 Гр). Режим ВЕАСОРР-escalated не лучше не использовать у пожилых пациентов по причине его высокой токсичности.

Варианты лечения соматически ослабленных больных должны обсуждаться индивидуально.

366.6. Методика лучевой терапии.

366.6.1. Облучается область, а не отдельные пораженные лимфатические узлы.

366.6.2. Облучаются исходно пораженные области лимфоузлов с учетом размеров очагов поражения до начала проведения курсов полихимиотерапии (за исключением средостения и парааортальных лимфоузлов, где размеры полей облучения определяются с учетом эффекта ПХТ).

366.6.3. Для внесения объемов облучения необходимо использовать данные КТ, полученные до начала ПХТ и после ее завершения.

366.6.4. Лучевая терапия на ускорителях электронов фотонным пучком высоких энергий в условиях 3D планирования:

GTV – исходно пораженные лимфоузлы;

CTV – GTV + непораженные лимфоузлы исходно пораженной области;

PTV – CTV + 1–1,5 см.

366.7. Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина. Установление рецидива требует проведения обследования, как при первичной диагностике для определения стадии рецидива. Необходимо также получить морфологическую верификацию.

Рецидив лимфомы Ходжкина после химиотерапии или комбинированного химиолучевого лечения по прогнозу и характеру течения может быть разделен на две группы:

- ранний с первой полной ремиссией продолжительностью < 12 месяцев;
- поздний в первой полной ремиссии продолжительностью > 12 месяцев.

При лечении поздних рецидивов, развившихся после нескольких лет полной ремиссии, используются такие же терапевтические подходы, что и при лечении первичных больных с учетом тех же прогностических факторов и стадии рецидива. У этих больных с локальным рецидивом в ранее необлученной или недостаточно облученной зоне оправдано применение только лучевого лечения.

Для большинства пациентов с рефрактерным / рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток – терапия выбора.

Целью терапии «спасения», проводимой по схеме DHAP или IGEV, служит уменьшение опухолевой массы и мобилизация стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии.

Пациентам из группы низкого риска с рецидивом болезни после первичного лечения, включающего 2 цикла химиотерапии в комбинации с лучевой терапией, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP-escalated.

При рецидиве после аутологичной трансплантации стволовых клеток в группе молодых пациентов с сохранной химиочувствительностью могут проводиться режимы кондиционирования с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток.

При назначении гемцитабинсодержащих режимов и/или локальной лучевой терапии с паллиативной целью можно ожидать достаточный процент ремиссий, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости.

366.7.1. DHAP:

- дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь в 1–4-й день;
 - цисплатин 100 мг/м² 24-часовая внутривенная инфузия с пред- и постгидратацией в 1-й день;
 - цитарабин по 2000 мг/м² (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²) 3-часовая внутривенная инфузия с постгидратацией и интервалом 12 часов во 2-й день.
- Интервал между курсами – 3–4 недели.

366.7.2. IGEV:

- ифосфамид 2000 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия с пред- и постгидратацией в 1–4-й день;
 - месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4-й день (200 мг/м² вводится перед ифосфамидом);
 - гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;
 - винорельбин 20 мг/м² внутривенная 6–10 мин инфузия в 1-й день;
 - преднизолон 100 мг/м² внутривенно в 1–4-й день;
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) в 7–12-й день.
- Интервал между курсами – 3 недели.

Аналогичная терапевтическая тактика применяется и в отношении больных с первично резистентным течением болезни, то есть у пациентов, не достигших полной ремиссии после первого лечения, или с прогрессированием в ходе лечения.

367. Наблюдение, сроки и объем обследования

После завершения лечения контрольное обследование больных проводится в следующие сроки:

анамнез и физикальное обследование – каждые 3 месяца на первом году, каждые 6 месяцев в течение последующих трех лет, затем – один раз в год;

лабораторные анализы в том же объеме, что и перед началом лечения; рентгенологическое исследование органов грудной клетки – через 6, 12 и 24 месяца, затем – при клинической необходимости (возврат болезни);

компьютерное томографическое исследование и сцинтиграфия с галлием – через 3 месяца для подтверждения ремиссии (далее регулярное компьютерное томографическое исследование не рекомендуется, за исключением случаев наличия резидуальной опухоли);

исследование функции щитовидной железы у больных, которым проводилось облучение шеи, – через 12 и 24 месяца, в дальнейшем – раз в пять лет;

при облучении лимфоколлекторов, расположенных выше диафрагмы, женщинам в пременопаузальном периоде, особенно в возрасте до 25 лет, проводится скрининг на индуцированный рак молочной железы клинически, а после 40–50 лет – маммография.

ГЛАВА 41

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (С82–С85)

В течение последних десяти лет в Беларуси наблюдалось увеличение числа ежегодно заболевающих неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Если в 2001 г. наблюдалось 470 случаев, то в 2010 г. уже 638, то есть заболеваемость выросла в 1,4 раза.

В 2010 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 294 новых случая заболевания среди мужчин и 344 – среди женщин. У 102 больных (16,0%) установлена I стадия, у 146 (22,9%) – II, у 115 (18,0%) – III, у 75 (11,8%) – IV, у 200 больных (31,3%) стадия при первичном обращении не была установлена.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил $6,6^{0/0000}$ мужчин – $6,5^{0/0000}$ женщин – $6,7^{0/0000}$, а стандартизованный – $4,5^{0/0000}$, $5,3^{0/0000}$, $4,0^{0/0000}$ соответственно.

На конец 2010 г. в онкологических учреждениях республики на учете было 3414 больных (1529 мужчин и 1885 женщин), болезненность в целом – $35,3^{0/0000}$ у мужчин – $34,0^{0/0000}$ у женщин – $36,5^{0/0000}$.

В 2010 г. умерло 355 больных неходжкинскими лимфомами (183 мужчины и 172 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $3,7^{0/0000}$ у мужчин – $4,1^{0/0000}$ у женщин – $3,3^{0/0000}$, а стандартизованный – $2,3^{0/0000}$, $3,1^{0/0000}$, $1,8^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 33,6%, у мужчин – 34,1%, у женщин – 33,1%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,56 – среди всего населения, 0,62 – у мужчин, 0,50 – у женщин.

368. 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 их группы. Пункционная биопсия для верификации диагноза у первичных больных недостаточна. Однако у пациентов, требующих немедленного лечения, допустимо на первом этапе руководствоваться результатами цитологического исследования.

Обязательно проводится гистологическое и молекулярно-генетическое исследование, иммунофенотипирование опухоли. Иммунофенотипирование опухоли может выполняться с помощью проточной цитометрии или иммуногистохимических методов. Преимущество проточной цитометрии – возможность быстрого получения результата и оценка большого числа антигенов,

недостаток – отсутствие корреляции с гистоархитектурой и клеточными характеристиками опухоли. Иммуногистохимическое исследование дает возможность оценить экспрессию антигенов с учетом морфологических признаков, работать с фиксированной и архивной тканью (из парафиновых блоков).

368.1. Для иммуногистохимического исследования (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: CD1а, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD79А, CD138, CD246 (ALK), bcl-2, bcl-6, PAX5, EMA, cyclin D1, TdT, Ki67, MPO, EBV, Fascin, granzyme B, Ig легких и тяжелых цепей.

Цель иммунофенотипирования – определение линейной принадлежности опухоли (В- или Т-клеточной), а также уровня нарушения клеточной дифференцировки и срoдства опухолевой ткани определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Этот метод исследования рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики НХЛ.

368.2. В настоящее время в клинической практике для характеристики вариантов НХЛ используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) (табл. 146).

Таблица 146

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы
Лимфомы из предшественников В-клеток	Лимфомы из предшественников Т-клеток
В-лимфобластная лимфома / лейкоз	Т-лимфобластная лимфома / лейкоз
Лимфомы из зрелых В-клеток	Лимфомы из зрелых Т и НК-клеток
Хронический лимфоцитарный лейкоз / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	Осподобная лимфома
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Т-клеточная лимфома взрослых
Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
Волосатоклеточный лейкоз	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
Лимфоплазмоцитарная лимфома / макроглобулинемия Вальденстрема	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
Болезни тяжелых цепей	Подкожная панникулородобная Т-клеточная лимфома
Плазмоклеточная миелома	Грибовидный микоз / синдром Сезари
Солитарная плазмоцитома костей	Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
Внекостная плазмоцитома	Первичная кожная gamma-delta Т-клеточная лимфома
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)	Первичная кожная CD4 позитивная мелко- и средноклеточная Т-клеточная лимфома
Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны	Первичная кожная агрессивная эпидермотропическая CD8 позитивная цитотоксическая Т-клеточная лимфома

Фолликулярная лимфома	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая
Первичная кожная centrofollicularная лимфома	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Лимфома из клеток мантийной зоны	Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-позитивная
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифическая	Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-негативная
В-крупноклеточная лимфома с большим количеством Т-клеток / гистиоцитов	
Лимфоматоидный гранулематоз	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением	
Первичная кожная В-крупноклеточная лимфома	
Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома	
ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома	
Плазмабластная лимфома	
В-крупноклеточная лимфома, происходящая из HHV8-ассоциированной мультицентрической болезни Кастанелана	
EBV позитивная В-крупноклеточная лимфома пожилых	
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	
Первичная экссудативная лимфома	
Лимфома Беркитта	
В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина	
В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой	

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, дает последующее заключение. Молекулярно-генетическое исследование выполняется только высококвалифицированными специалистами и может проводиться только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием.

368.3. Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из мелких (зрелых) В-лимфоцитов (табл. 147).

Таблица 147

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)				
Минимальный набор антител: CD5, CD10, CD23, BCL2, cyclin D1, BCL6, (CD25, CD103) ¹				
CD5+	CD23+	cyclin D1–	(t(11;14)-) ² хронический лимфоцитарный лейкоз / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (del 13q) ²	(del 11q, del 17p) ²
	CD23–	cyclin D1+	(t(11;14)+) ² лимфома из клеток мантийной зоны ³	
		cyclin D1–	(t(11;14)-) ² хронический лимфоцитарный лейкоз / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (del 13q) ²	(del 11q, del 17p) ²
CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2+	(t(14;18)+) ² фолликулярная лимфома ⁴	
	CD10–	CD103+ CD25+	Волосатоклеточный лейкоз	
		CD103– цитопл. Ig–	Морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмацитоидность); клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	Лимфома из клеток маргинальной зоны
			Псевдофолликулярный тип строения; клинические признаки (поражение костного мозга)	CD5–, хронический лимфоцитарный лейкоз
	CD103– цитопл. Ig+	Морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмацитоидность), клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)	Лимфоплазмочитарная лимфома / лимфома из клеток маргинальной зоны	

Примечания:

¹ Определение экспрессии антигенов CD25, CD103 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат).

² Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

³ Лимфома из клеток мантийной зоны в редких случаях может иметь профиль (cyclin D1-, t(11;14)-), диагноз устанавливается только после консультации с экспертами.

⁴ Профиль (BCL2+, t(14;18)+) отмечается только в 85% фолликулярных лимфом.

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из средних В-лимфоцитов (табл. 148).

Таблица 148

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)		
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL2, BCL6, cyclin D1, MUM1, Ki67		
CD5+	Cyclin D1+	Бластоидная лимфома из клеток мантийной зоны
	Cyclin D1– BCL6+/- MUM1+/-	CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома

CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2– Ki67 –95%	Лимфома Беркитта / неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
		BCL6+ BCL2+	Неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
	CD10–	BCL6+ BCL2– MUM1– Ki67 > 90%	Лимфома Беркитта / неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
		BCL6+/- BCL2+ MUM1+/- Ki67 60-90%	Неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹

Примечание:

¹ Для дифференциальной диагностики и верификации диагноза может выполняться генетическое исследование (MYC, BCL2, BCL6), но только при условии наличия лаборатории, оснащенной специальным оборудованием, и квалифицированных специалистов:

- 1) лимфома Беркитта (MYC+, BCL2–, BCL6-);
- 2) неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (MYC+/-, BCL2+, BCL6+/-);
- 3) неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (MYC+/-, BCL6+, BCL2+).

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из крупных В-лимфоцитов (табл. 149).

Таблица 149

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)				
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL6, MUM1, cyclin D1, ALK, CD30, CD15, CD138, Ig				
CD5+	Cyclin D1+	Плеоморфная лимфома из клеток мантийной зоны		
	Cyclin D1– BCL6+/- MUM1+/-	CD5+ неспецифическая диффузная В-крупноклеточная лимфома		
CD5–	CD10+	Неспецифическая диффузная В-крупноклеточная центрофоликулярная лимфома (BCL6+)		
		BCL6+ MUM1–	Неспецифическая диффузная В-крупноклеточная центрофоликулярная лимфома	
	CD10–	BCL6+ MUM1+	Нецентрофоликулярные	
		BCL6– MUM1+	Постцентрофоликулярные	

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из крупных нецентрофоликулярных / постцентрофоликулярных В-лимфоцитов (табл. 150).

Таблица 150

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)				
Рекомендуемый набор антител: CD20, PAX5, CD138, Ig легких и тяжелых цепей, ALK, CD30, CD15, EBV				
CD20+ (PAX5+)	CD30–	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, вариант с обилием Т-лимфоцитов и гистиоцитов (может быть VCL6+, MUM1-)	(EBER- HHV8-) ¹	
	CD30+	CD15- Диффузная В-крупноклеточная нецентрофоликулярная лимфома (может быть VCL6+, MUM1-)	Неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина	
		CD15+ (морфология, промежуточная с лимфомой Ходжкина)		
	CD30+/-	Пожилый возраст или иммунодефицитное состояние	EBV+ диффузная В-крупноклеточная лимфома	(EBER+ HHV8-) ¹
CD20– (PAX5–)	Хроническое воспаление	Экстранодальная локализация, ангиоцентрическое строение, обилие Т-лимфоцитов	Лимфоматоидный гранулематоз	
		Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением		
	CD138+/-	В-крупноклеточная лимфома на фоне HHV8-ассоциированной мультисистемной болезни Кастанельмана (lambda+)	EBV+ Плазмобластная лимфома	(EBER– HHV8+) ¹
		(CD30+) EBV+/- (HHV8+) ¹	Первичная экссудативная лимфома	(HHV8-) ¹
CD20– (PAX5–)	ALK+ EMA+ EBV– lambda +	ALK+ диффузная В-крупноклеточная лимфома		
	ALK– EBV– kappa+ или lambda+ (HHV8-) ¹	Анапластическая / плазмобластная миелома / плазмоцитома		

Примечание:

¹ Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом кожной локализации (табл. 151).

Таблица 151

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20, PAX5)			
Рекомендуемый набор антител: CD10, BCL2, BCL6, MUM1, маркеры ФДК¹ (CD21/23)			
CD10+	Первичная кожная фолликулярная лимфома		
CD10-	BCL2-	BCL6+ MUM1- (ФДК+/-) Мелкие / средние / крупные клетки	Первичная кожная центрофолликулярная лимфома (диффузное строение)
		BCL6- MUM1+/- (ФДК+) Мелкие / средние клетки	Первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
	BCL2+	BCL6+/- MUM1+ (ФДК-) Крупные круглые клетки	Первичная кожная В-клеточная диффузная крупноклеточная лимфома нижних конечностей (leg type)
		BCL6- MUM1+/- (ФДК+) Мелкие/ средние клетки	Первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
		BCL6+ MUM1- (ФДК+, фолликулярное строение) Мелкие / средние / крупные клетки	Первичная кожная фолликулярная лимфома

Примечание:

¹ ФДК - фолликулярные дендритические клетки.

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом с анапластической морфологией (табл. 152).

Таблица 152

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			
CD30+	ALK+	Крупноклеточная анапластическая лимфома, ALK +	
	ALK-	PAX5+	Диффузная В-крупноклеточная лимфома (аберрантная экспрессия Т-клеточных антигенов)
			CD15+ Классическая лимфома Ходжкина (EBER+/-) ²
		PAX5-	Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфо-пролиферативные заболевания: лимфоматоидный папулез – полиморфное регрессирующее заболевание; первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома - мономорфное прогрессирующее заболевание. Некожные: крупноклеточная анапластическая лимфома ALK-. Интестинальная: Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (эозинофилия: клинические данные о целиакии); (CD25+) ³ Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых, анапластический крупноклеточный подтип (HTLV1+) ²
CD30-	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая		

Примечания:

² Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

³ Определение экспрессии антигенов CD25 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат).

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом кожной локализации с неанапластической морфологией (табл. 153).

Таблица 153

Экспрессия пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7) при отсутствии экспрессии пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20)					
Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzyme B, TIA1), оптимально CD123 ²					
CD30+	Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания				
CD30–	Эпидермотропные	CD4+	Грибовидный микоз ³ , синдром Сезари (CD2+ CD5+ CD7– CD8– ПЦГ–); Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых (HTLV1+) ⁴		
		CD8+	(CD2– CD5– CD7+/- CD56– ПЦГ+) первичная кожная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая CD8-позитивная Т-клеточная лимфома		
		CD8–	(CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/- ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома (часто, поражение кожи и подкожной клетчатки)		
	Кожа и подкожная клетчатка	CD4+	CD56+	1. (CD2+ CD7+ CD56+) миелоидная саркома; 2. (CD3– CD5– CD123+ CD68+) бластная плазмцитоидная опухоль из дендритических клеток	
			CD56–	1. Т-клеточная лимфома из клеток мелкого / среднего размера. 2. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая (крупные / средние клетки)	
		CD8+	(CD2+ CD5– CD7+ CD56– ПЦГ +) панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки		
			(CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/- ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома		
		CD4–	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая		
			CD8–	EBV+	(CD2+ CD7– CD56+ ПЦГ +) экстра nodальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип
				EBV–	(CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/- ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома

Примечания:

¹ ПЦГ- протеины цитотоксических гранул (perforin, granzyme B, TIA1), коммерчески доступные – granzyme B (DAKO).

² Определение экспрессии антигенов CD123 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат).

³ Небольшое число случаев грибовидного микоза может иметь фенотип (CD30+ CD4- и CD8+/-).

⁴ Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики экстра nodальных некожных лимфом с неанапластической морфологией (табл. 154).

Таблица 154

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzyme B, TIA1)			
CD5- CD4- CD8- CD30- CD56+ ПЦГ		Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип / Т-клеточная лимфома (средняя линия лица, верхние дыхательные пути, яички, ЖКТ)	(EBER+) ²
CD30+	ALK+	ALK+ крупноклеточная анапластическая лимфома, вариант с мелкими клетками или обилием гистиоцитов	(EBER-) ²
	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-/+ , granzyme B+), 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, granzyme B, TIA1), коммерчески доступные - granzyme B (DAKO).

² Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом нодальной (узловой) локализации с неанапластической морфологией (табл. 155).

Таблица 155

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, ALK, CD 25 ³ маркеры ФДК ⁴ (CD21/23)		
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-) ³ Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых (HTLV1+) ⁵ Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая (HTLV1-) ⁵

Примечания:

³ Определение экспрессии антигенов CD25 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат).

⁴ ФДК – фолликулярные дендритические клетки.

⁵ Проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами.

369. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (табл. 156).

Таблица 156

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I)
	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE)
	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE)
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II)
	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE)
	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE)
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIE + S).
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегионарных) лимфатических узлов

369.1. 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) (табл. 157):

Таблица 157

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

369.2. Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс (aaIPI) для пациентов моложе 60 лет (табл. 158):

Таблица 158

Показатель	Оценка aaIPI
Стадия – III–IV	Низкий – 0 Низкий промежуточный – 1 Высокий промежуточный – 2 Высокий – 3
Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы	
Статус ECOG – 2–4 балла	

370. Диагностические мероприятия

370.1. Необходимы следующие 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, под-

мышечных, 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 с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов, мезентериальных;

компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза;

сцинтиграфия с галлием при лимфомах высокой степени злокачественности;

остеосцинтиграфия (по показаниям);

рентгенография костей при наличии жалоб у больного на боли, а также при выявлении изменений на сцинтиграммах;

группа крови и резус-фактор;

общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ;

биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, К, Na, Ca, мочевины кислота (при агрессивном типе лимфом));

биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) и миелограмма (цитологического исследования недостаточно);

анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С (при планировании лечения с ритуксимабом).

370.2. При некоторых особых клинических вариантах НХЛ требуется проведение специфических дополнительных методов обследования:

осмотр невролога; люмбальная пункция с определением клеточности ликвора, цитологическое и биохимическое исследование; КТ или МРТ головного и/или уровня поражения спинного мозга – при поражении оболочек спинного и головного мозга;

все отделы желудочно-кишечного тракта – при первичном поражении одного из его отделов;

УЗИ второго яичка, люмбальная пункция – при поражении яичка.

Следует отметить, что риск поражения центральной нервной системы увеличивается при массивном поражении средостения, яичек, придаточных пазух, лейкоцитарной трансформации костного мозга, лимфоме из клеток мантии, лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта. В этих случаях всегда следует обсуждать вопрос о диагностической люмбальной пункции с одновременным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона.

Дополнительному исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых больной испытывает дискомфорт.

371. Лечение НХЛ

Выбор тактики лечения больных НХЛ определяется на основании уточнения специфического типа лимфомы с учетом клеточного подварианта опухоли (при необходимости), локализации очагов поражения.

371.1. Основной метод лечения НХЛ – химиотерапия, применяемая в виде комбинаций различных цитостатических препаратов. Лечение чаще всего проводится короткими курсами с интервалами в 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.

371.2. Критерии оценки эффекта терапии.

371.2.1. 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 ($\leq 1,5$ 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 костный мозг до начала лечения должен быть интактным при повторном выполнении биопсии из того же места, что и до начала лечения; проточная цитометрия, молекулярные или генетические методы не рассматриваются как рутинная оценка состояния костного мозга и могут использоваться только в рамках клинических исследований.

371.2.2. Неподтвержденная полная регрессия:

остаточные лимфоузлы размером более 1,5 см, которые уменьшились в размерах в процессе лечения более чем на 75%;

неопределенное состояние костного мозга (увеличение количества и размеров агрегатов без цитологической или архитектурной атипии).

371.2.3. 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 на 50%;

не должно быть новых очагов, ни один из старых очагов не должен увеличиться в размерах;

размеры печени и селезенки должны уменьшиться до нормальных;

размеры узлов в печени и селезенке должны уменьшиться более чем на 50%;

оценка состояния костного мозга не имеет значения, поскольку это является неизмеримым проявлением болезни.

371.2.4. Стабилизация болезни:

меньше чем частичная регрессия (см. выше) при отсутствии данных за прогрессирование заболевания (см. ниже).

371.2.5. 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 измерении¹.

Примечание:

¹ КТ-исследование должно быть выполнено не позднее чем через 2 месяца после завершения лечения.

Повторное исследование костного мозга необходимо выполнять только у больных с исходным поражением костного мозга для подтверждения полной ремиссии или по клиническим показаниям в связи с выявлением «новых» отклонений в общем анализе крови или мазке крови.

372. Фолликулярная лимфома

Степень злокачественности фолликулярной лимфомы определяется подсчетом числа бластов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив × 40):

G1 – 0–5 центробластов в поле зрения;

G2 – 6–15 центробластов в поле зрения;

G3 – более 15 центробластов в поле зрения:

G3a – имеются centroциты;

G3b – нет centroцитов, имеются поля центробластов.

Фолликулярная лимфома G3 рассматривается как агрессивная и лечится по протоколу диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

372.1. Международный прогностический индекс для фолликулярной лимфомы (FLIPI-1) (табл. 159).

Таблица 159

Фактор риска	Значение
Возраст	> 60 лет
Стадия (Ann Arbor)	III или IV
Уровень гемоглобина	< 120 г/л
Уровень ЛДГ; количество пораженных лимфатических областей	Повышение уровня (любое значение выше нормы); > 4

Каждый параметр оценивается в 1 балл: низкий риск – 0–1 балл, промежуточный риск – 2 балла, высокий риск – 3–5 баллов.

372.2. Стадия I–II (GI, GII). Для небольшого числа больных с ограниченными I–II стадиями заболевания потенциально излечивающей может быть лучевая терапия, которую следует проводить расширенными полями. Режим облучения: разовая доза 1,8 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 30–40 Гр.

При наличии большого объема опухоли (размер отдельных лимфатических узлов более 10 см) лечение начинают с химиотерапии, используя режимы, применяемые при распространенных формах заболевания. После 4–6 курсов химиотерапии проводится облучение зон поражений и смежных областей в суммарной очаговой дозе 36 Гр.

372.3. III–IV стадии (GIII, GIV). Для большей части пациентов с распространенными III и IV стадиями 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, поражении костного мозга, наличии большого объема опухоли, компрессии жизненно важных органов, появлении плеврита / асцита.

В четырех рандомизированных исследованиях показано, что раннее начало лечения у асимптоматических больных не приводит к повышению выживаемости.

Если цель терапии – полная ремиссия или длительная безрецидивная выживаемость, терапией выбора служат ритуксимаб в комбинации с химиотерапевтическими режимами – СНОР, CVP, FC или FM. Химиотерапия проводится до достижения максимального эффекта, а затем следуют два дополнительных курса.

Монотерапия моноклональными антителами (ритуксимаб) или монотерапия алкилирующими препаратами (хлорамбуцил) – альтернатива для пациентов низкого риска или при наличии противопоказаний к проведению более интенсивной химиотерапии.

Если есть противопоказания к комбинированной химиотерапии, может использоваться монокимиотерапия хлорамбуцилом.

372.4. Рецидив заболевания.

Для исключения вторичной трансформации в агрессивную лимфому рекомендовано выполнение повторных биопсий.

Выбор терапии 2-й линии зависит от эффективности предшествующего режима. При ранних рецидивах (< 12 месяцев) предпочтительны схемы химиотерапии, не обладающие перекрестной резистентностью (например, FCM после СНОР). Повторное использование ритуксимаба во 2-й линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии > 6 месяцев после использования препарата в 1-й линии.

У пациентов с полной или частичной регрессией после проведения химиотерапии поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до двух лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный мета-анализ, существенно увеличивает время до прогрессирования, а значит, и показатель общей выживаемости.

Может быть рассмотрено применение потенциально излечивающей трансплантации аллогенных стволовых клеток, в том числе с режимами кондиционирования пониженной токсичности.

При лечении хлорамбуцилом не исключается одновременное применение преднизолона.

В качестве самостоятельного метода лечения у больных фолликулярными лимфомами с распространенными стадиями болезни может использоваться гормонотерапия преднизолоном (метилпреднизолоном), который назначается короткими курсами 7–14 дней в дозе 30–60 мг/м² внутрь с быстрой отменой в течение 3–4 дней. Повторяют лечение каждые 3–4 недели.

373. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы

373.1. В-крупноклеточная лимфома неспецифическая. При планировании лечения следует исходить из положения, что больные этим вариантом НХЛ независимо от стадии заболевания потенциально излечимы. Лечение их всегда начинается с химиотерапии с использованием схемы R-СНОР.

Лечебная стратегия строится в соответствии с возрастом больного, показателями МПИ, возраст-ассоциированного МПИ, а также возможностью проведения дозоинтенсифицированных программ. При наличии большой опухолевой массы должны быть приняты меры для профилактики синдрома лизиса опухоли. Следует избегать редукции доз препаратов для профилактики гематологической токсичности. Назначение колониестимулирующих факторов при

фебрильной нейтропении – полностью оправданно у пациентов, получающих терапию с целью излечения.

За 2–3 дня до начала химиотерапии больным, особенно с большой опухолевой массой, назначают аллопуринол внутрь в дозе 600 мг, а затем по 300 мг ежедневно в течение 10–14 дней для профилактики синдрома лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли развивается в течение 12–72 часов после начала химиотерапии. Повышение в сыворотке крови более чем на 25% от исходного уровня концентрации мочевой кислоты, калия или фосфора или снижение концентрации кальция на 25% – лабораторные маркеры, подтверждающие наличие синдрома лизиса опухоли до манифестации клинических проявлений.

373.2. Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС). Больным с поражением придаточных пазух носа, яичек, эпидуральной оболочки, костного мозга, наличием более одного экстракраниального очага поражения показана профилактика поражения ЦНС:

метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально при каждом курсе химиотерапии.

373.3. Молодые пациенты группы низкого и низкого промежуточного риска ($aalPI \leq 1$). Стандартной терапией для всех стадий диффузной В-крупноклеточной лимфомы считается проведение 8 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP. Если полная регрессия достигнута после двух курсов лечения, общее число курсов может быть сокращено до 6.

Поскольку роль консолидирующей лучевой терапии на области исходно пораженных зон не ясна, вопрос о назначении лучевой терапии решается в каждом случае индивидуально.

373.4. Молодые пациенты группы промежуточно высокого и высокого риска ($aalPI \geq 2$). В настоящее время для данной категории больных не существует стандартов лечения, обладающих желаемой эффективностью. Предпочтительно, чтобы таких пациентов лечили в рамках клинических исследований.

Наиболее часто назначается 8 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP. Могут быть также применены интенсифицированные режимы с укорочением интервалов между ними или с эскалацией доз препаратов.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток в 1-й линии остается экспериментальным подходом, однако недавние исследования II фазы показали обнадеживающие результаты.

Проведение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения с целью профилактики рецидивов неэффективно.

373.5. Пациенты 60–80 лет. Стандартом лечения считаются 8 циклов химиотерапии по схеме R-CHOP. Применение консолидирующей лучевой терапии у больных с локализованными формами болезни не приводит к улучшению результатов лечения.

373.6. Пациенты старше 80 лет. Терапия по схеме R-CHOP может быть применена только у соматически сохранных пациентов. Как было показано на небольших группах, терапия с применением редуцированных доз препаратов может приводить к получению полных ремиссий и длительной выживаемости, даже у самых пожилых пациентов.

Поскольку в ходе и после лечения ритуксимабом может развиваться реактивация перенесенных ранее вирусных инфекций, то таким пациентам, особенно переболевшими гепатитом В и С, ритуксимаб не назначается. Им проводятся курсы химиотерапии по схеме CHOP.

Некоторые экстранодальные формы диффузной В-крупноклеточной лимфомы требуют специального терапевтического подхода.

Терапия первичной лимфомы ЦНС описана в гл.35 «Новообразования центральной нервной системы» на с. 401–424.

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 контрлатерального яичка с профилактической целью в дозе 30–36 Гр.

373.7. 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 больной 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).

373.8. 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 больных.

Для соматически сохраненных пациентов без выраженных функциональных нарушений в возрасте до 65 лет, получавших в 1-й линии терапию ритуксимабом и антрациклинсодержащие режимы, показано проведение химиотерапии 2-й линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP). При наличии эффекта рассматривается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток.

Пациенты, не подходящие для высокодозной химиотерапии, могут лечиться по любым схемам 2-й линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP, CEPP, DA-EPOCH), при необходимости в сочетании с облучением пораженных зон. Также возможно повторное применение ритуксимаба с любым режимом химиотерапии.

373.9. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома – один из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы, локализующийся в переднем средостении и исходящий из вилочковой железы, а физиологические представители клеток лимфомы – В-клетки тимуса. Лечение проводится соответственно терапии В-крупноклеточных диффузных лимфом с использованием схемы R-CHOP за 6–8 курсов. При этом варианте лимфом после завершения химиотерапии проводится облучение средостения в СОД 40 Гр, чтобы уменьшить риск возникновения локального рецидива.

373.10. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома – также один 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,

ЦНС. Лечение не разработано. Оправдано использование тех же схем химиотерапии, что и при других вариантах В-крупноклеточных лимфом.

374. Первичная экссудативная лимфома

Проявляется обычно экссудативными выпотами без наличия опухолевых масс (лимфоаденопатии, органного поражения). В подавляющем большинстве ассоциирована с ВИЧ инфекцией.

Для лечения используются, как правило, антрациклинсодержащие схемы химиотерапии, в частности СНОР. В CD20-позитивных случаях оправдано применение схемы R-СНОР. Прогноз крайне неблагоприятный, медиана выживаемости – 6 месяцев.

375. Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома

Отличается склонностью к ранней диссеминации. В момент диагностики у 61–90% больных имеется поражение костного мозга. Только примерно у 2% больных заболевание диагностируется в ранних стадиях заболевания. По иммунофенотипическим характеристикам и клиническому течению лимфома идентична хроническому лимфолейкозу (В-ХЛЛ), что и обуславливает одинаковую лечебную тактику. Часто на фоне этого варианта лимфомы развиваются сопутствующие заболевания, обусловленные имеющимся иммунодефицитом (пневмонии, бронхиты и другие воспалительные процессы).

В соответствии с определением лимфома из малых лимфоцитов характеризуется наличием лимфоаденопатии и/или спленомегалии. Лимфомы из малых лимфоцитов имеют иммунофенотип, идентичный хроническому лимфолейкозу. Диагноз должен быть подтвержден морфологическим исследованием лимфоузла или другой пораженной структуры. Если имеется поражение периферической крови и костного мозга, то заболевание трактуется как хронический лимфолейкоз. При поражении лимфоузлов и других тканей лимфома состоит из мелких лимфоцитов.

375.1. Для лечения больных с истинно локализованным процессом (стадия I по системе An Arbor) используется лучевая терапия в РОД 1,8 Гр (5 раз в неделю; суммарная доза – 30–40 Гр).

375.2. Лечение больных стадии II–IV (по системе An Arbor). Лечение подлежат пациенты при наличии следующих признаков активации болезни:

- выраженные В-симптомы;
- цитопения, не являющаяся следствием аутоиммунных нарушений;
- осложнения, вызванные увеличенными лимфатическими узлами и спленомегалией;
- аутоиммунные анемии и тромбоцитопении, плохо поддающиеся терапии стероидами.

Соматическая сохранность и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии должны лежать в основе выбора терапии. Для начальной терапии соматически сохранных больных (физически активны, без серьезной сопутствующей патологии, с сохранной почечной функцией) терапией выбора служит схема FC. Для соматически ослабленных пациентов, терапия хлорамбуцилом в 1-й линии остается стандартом лечения. Альтернативой могут служить режимы на основе пуриновых аналогов в редуцированных дозах, кортикостероиды.

375.3. 2-я линия химиотерапии. 1-я 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 ритуксимаба. При назначении ритуксимаба врач должен тщательно оценить соотношение польза – риск для конкретного пациента. Поскольку в ходе и после лечения ритуксимабом может развиваться реактивация перенесенных ранее вирусных инфекций, то переболевшим такими заболеваниями, особенно гепатитом В и С, данный препарат не назначается.

Для выбора терапии необходимо определение цитогенетических аномалий, в особенности делеций хромосомы 17 (del 17p), хромосомы 11 (del 11q) посредством флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Пациенты – носители делеции 17p – резистентны к стандартным режимам химиотерапии (монотерапия флударабином или комбинация FC). Введение в практику химиоиммунотерапии (R-FC) также не повлияло на показатель безрецидивной выживаемости, которая остается непродолжительной. Негативное влияние del (11q) на прогноз может, однако, быть преодолено иммунохимиотерапией с применением флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (R-FC).

Используются следующие препараты и/или комбинированные схемы: хлорамбуцил, алемтузумаб, флударабин, FC, CHOP, DA-EPOCH.

К любому из режимов лечения может быть добавлен ритуксимаб.

Вместе с тем аллогенная трансплантация стволовых клеток – единственный метод излечения больных группы высокого риска наличием del (17p) или del (11q), а также во всех случаях рефрактерного течения болезни.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток не показала преимуществ в сравнении с современной иммунохимиотерапией и не должна более рассматриваться как терапевтическая опция при мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме.

376. 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.

377. 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. Диагноз устанавливается на основании иммуноморфологического исследования гастробиоптата. Наличие активной инфекции *Helicobacter pylori* должно быть подтверждено иммуногистохимически или с помощью уреазного дыхательного теста.

Стадирование и факторы риска. Первичная диагностика должна включать гастроскопию с множественными биопсиями слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеального перехода и любых подозрительных участков.

Ультразвуковое исследование показано для исключения поражения регионарных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка.

Эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия – стандарт 1-й линии терапии локальных (ограниченных желудком) *H. Pylori*-позитивных MALT-лимфом. Возможно применение любых эрадикационных режимов с доказанной эффективностью. При неудаче первичной эрадикационной антихеликобактерной терапии возможно использование усложненных трех- и четырехкомпонентных схем, включающих антибиотики и ингибиторы протонной помпы.

Эрадикация *H. Pylori* может способствовать регрессии лимфомы и длительной ремиссии у большинства пациентов. Время до наступления ремиссии может колебаться от нескольких до 12 месяцев. Таким образом, у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, но имеющих резидуальные гистологические признаки лимфомы, вместе с эрадикацией *H. Pylori* имеет смысл выдержать интервал как минимум в 12 месяцев перед переходом на другую терапию.

В *H. Pylori*-негативных случаях, а 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. При I–II стадиях в *H. Pylori*-негативных ситуациях и при персистенции лимфомного клона после эрадикационной антибиотикотерапии высокоэффективна лучевая терапия (РОД 1,5 Гр, СОД 30–40 Гр, 4 недели) на область желудка и регионарных лимфатических узлов.

У пациентов с распространенным процессом используется системная химио- и/или иммунотерапия (с применением терапевтических анти-CD20-моноклональных антител).

Алкилирующие препараты (циклофосфан и хлорамбуцил), а также аналоги нуклеотидов (флударабин и кладрибин) показали высокую эффективность. Агрессивные антрациклинсодержащие режимы применяются только в случаях болезни с агрессивным течением и большой опухолевой массой.

377.1. Диффузная В-клеточная лимфома желудка должна лечиться 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 повторяют как минимум дважды в год на протяжении первых двух 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».

378. Лимфомы из клеток маргинальной зоны

378.1. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки. Это особый тип лейкоэмически протекающей В-клеточной лимфомы, составляющей 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.

378.2. Нодальная лимфома В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны. Течение индолентное, не имеет склонности к ранней диссеминации. Лечение, как и при фолликулярной лимфоме.

379. Мантийно-клеточная лимфома

Мантийно-клеточная лимфома составляет 4–10% от всех вариантов НХЛ. Диагностируется, как правило, в распространенных стадиях с экстранодальным поражением, в том числе костного мозга, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Возможен переход в лейкоемическую (бластоидную) форму течения.

Эта лимфома имеет неблагоприятный прогноз, стандартные терапевтические подходы не разработаны.

При локальных стадиях заболевания допустимо использование только лучевого лечения. Облучение проводится на зоны поражения и смежные области в суммарной очаговой дозе 40 Гр, разовая доза 1,8 Гр с ритмом облучения 5 раз в неделю.

Лечение больных с распространенным процессом начинается с химиотерапии по схемам ЕРОСН, DA-ЕРОСН или СНОР (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.

Всем больным независимо от стадии при достижении полной ремиссии проводят высокодозную терапию с целью консолидации.

Для лечения больных старше 70 лет с тяжелым общим состоянием могут использовать монотерапию кладрибином, флударабином или режимом СVP.

380. Лимфоплазмочитарная лимфома / макроглобулинемия Вальденстрема

Лечение заболевания индолентное. Начинается при следующих выраженных симптомах: лихорадка, ночные поты, слабость, анемия, потеря веса, симптоматическая лимфаденопатия, симптоматическая спленомегалия.

Лечение:

хлорамбуцил, кладрибин ± ритуксимаб, флударабин ± ритуксимаб, монотерапия ритуксимаб, СНОР ± ритуксимаб.

При рецидивах заболевания может быть рассмотрен вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

381. 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% больных, центральной нервной системы – в 60–70%.

381.1. Клиническая классификация лимфомы Беркитта (Jude / Murphy, 1980) (табл. 160).

Таблица 160

	Проявления
I стадия	Одиночная опухоль (экстранодальная) или одна анатомическая зона (нодальная), за исключением средостения и абдоминальной области
II стадия	Одиночная опухоль (экстранодальная) с региональными лимфатическими узлами
	Две экстранодальные опухоли в сочетании или без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы
	Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта в сочетании или без вовлечения мезентериальных лимфатических узлов
	Два или более нодальных очага по одну сторону диафрагмы
III стадия	Полностью резецированные абдоминальные опухоли
III стадия	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 стадия	Ограниченные брюшной полостью, но нерезектабельные опухоли
IIIB стадия	Распространенные мультиорганные абдоминальные опухоли
IV стадия	Любое вышеуказанное проявление болезни с поражением ЦНС или костного мозга

381.2. Основным методом лечения лимфомы Беркитта – химиотерапия. К обязательным компонентам лечения относится профилактика поражения ЦНС, исключение – большие I стадии, а также случаи после радикального удаления интраабдоминальных опухолей.

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.

381.3. При отсутствии соматических противопоказаний лечение осуществляется по модифицированному протоколу NHL-BFM для зрелых В-клеточных лимфом.

Лечение начинается как можно быстрее с момента установления диагноза. При локализации опухоли в брюшной полости производится максимально возможная циторедуктивная операция.

Химиотерапия состоит из альтернирующих блоков, повторяемых каждые 3 недели.

381.3.1. Число блоков зависит от группы риска (табл. 161).

Таблица 161

Группа риска 1	Первичная опухоль макроскопически полностью удалена
Группа риска 2	Первичная опухоль не удалена или удалена не полностью: только экстраабдоминальное поражение; интраабдоминальная локализация при показателях ЛДГ, не более 500 до начала ПХТ после инициальной операции
Группа риска 3	Первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, и имеет место хотя бы один из ниже перечисленных признаков: а) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ > 500 перед началом ПХТ после инициальной операции; б) поражение ЦНС; в) поражение костного мозга; г) мультифокальное поражение костей

381.3.2. Больные группы риска 1 получают два блока химиотерапии А–В. У больных группы риска 2 химиотерапия состоит из 4 блоков: АА–ВВ–АА–ВВ. Больные группы риска 3 получают шесть блоков: АА–ВВ–АА–ВВ–АА–ВВ (рис. 22).

381.3.3. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% после 2 блоков химиотерапии, прогрессирование процесса) дальнейшая терапия проводится по схеме СС–АА–ВВ–СС. При отсутствии эффекта на блок СС обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.



Рис. 22. Общий план лечения больных лимфомой Беркитта в зависимости от группы риска

381.3.4. Перед началом основной химиотерапии всем больным с целью предупреждения синдрома лизиса опухоли обязательно проводится циторедуктивная предфаза (V) на фоне гидратации (1,5–2 л/м²), одновременно больные получают аллопуринол в дозе 560 мг в первые два дня и затем по 300 мг ежедневно.

Предфаза (V):

циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–5-й день;

дексаметазон 16 мг внутрь в 1–5-й день;

дексаметазон (4 мг), метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг) интратекально в 1-й день.

381.3.5. Основные блоки химиотерапии начинаются сразу же после завершения предфазы. Введение цитостатиков осуществляется на фоне непрерывной гидратации (1,5–2 л/м²). При введении метотрексата, помимо гипергидратации (инфузионная терапия 3 л/м² внутривенно, регидратация осуществляется не менее 6 часов), проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Метотрексат вводится в течение первых 30 мин в 10% от расчетной дозы препарата, затем в течение 23,5 часов – оставшаяся расчетная доза. В первом блоке AA доза метотрексата может быть снижена до 500 мг/м² у больных старше 50 лет, или при ограничении функции почек, или при наличии у больных серозного выпота (асцит, плеврит). Через 42 часа от начала введения метотрексата вводят антидот – кальция фолинат (каждые 6 часов). Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата, то есть уровня метотрексата в сыворотке крови (рис. 23). За 30 мин до начала каждого введения цитарабина в дозе 2 г/м² (блок СС) показано внутривенное введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 150 мг/м². В дни введения цитарабина в указанной выше дозе обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день и физиологическим раствором в виде глазных капель, которые чередуются с каплями с кортикостероидами, – 6 раз в день.

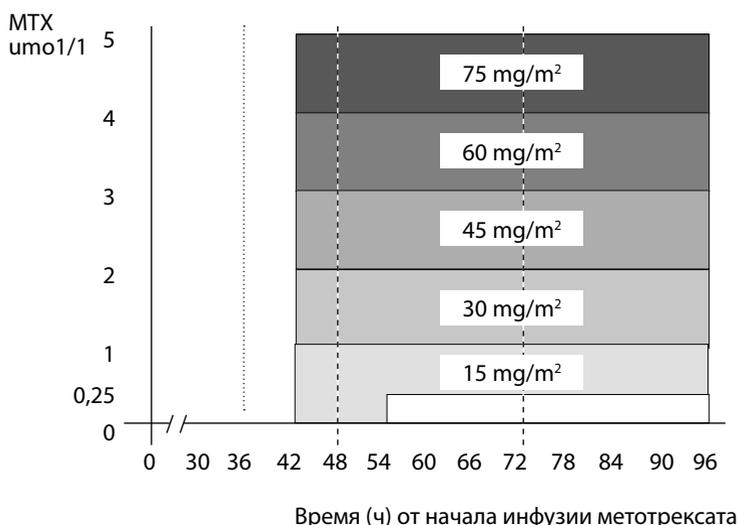


Рис. 23. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии:

амоксициллин / клавулановая 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 всем пациентам с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также внутривенное введение 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.

381.3.6. Блок А:

дексаметазон 10 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 4-й и 5-й дни;

цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин каждые 12 часов (всего 4 дозы) в 4-й и 5-й дни;

метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–5-й день;

месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 часу от начала введения ифосфамида);

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

381.3.7. Блок В:

дексаметазон 10 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 4-й и 5-й дни;

метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–5-й день;

метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 10 мг интратекально в 1-й день.

381.3.8. Блок АА:

дексаметазон 10 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 4-й и 5-й дни;

цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин каждые 12 часов (всего 4 дозы) в 4-й и 5-й дни;

метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–5-й день;

месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 часу от начала введения ифосфамида);

метотрексат 7,5 мг, цитарабин 20 мг, дексаметазон 2 мг интратекально в 1-й и 5-й дни.

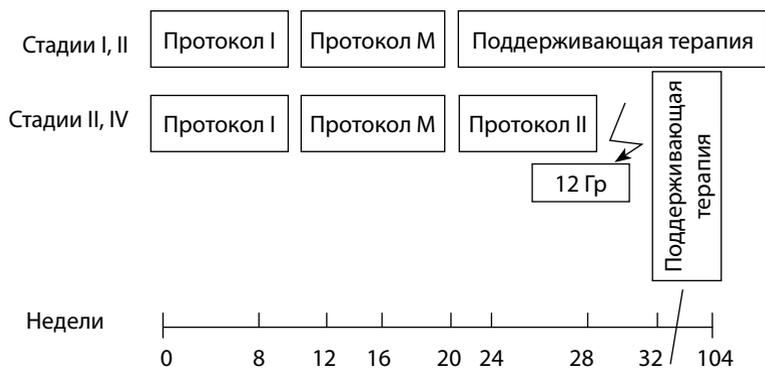
381.3.9. Блок ВВ:
 дексаметазон 10 мг/м² внутрь в 1–5-й день;
 винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;
 доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 4-й и 5-й дни;
 метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;
 кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);
 циклофосамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–5-й день;
 метотрексат 7,5 мг, цитарабин 20 мг, дексаметазон 2 мг интратекально в 1-й и 5-й дни.

381.3.10. Блок СС:
 дексаметазон 20 мг/м² внутрь в 1–5-й день;
 винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;
 цитарабин 2 г/м² внутривенно в течение 3 часов каждые 12 часов (всего –4 дозы) в 4-й и 5-й дни;
 этопозид 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й и 2-й дни;
 метотрексат 7,5 мг, цитарабин 20 мг, дексаметазон 2 мг интратекально в 1-й и 5-й дни.

**382. Лимфобластная из предшественников В-клеток лимфома, лимфо-
 бластная из предшественников Т-клеток лимфома**

382.1. Для лечения этих вариантов лимфом обычно используются единые программы. Пациенты при отсутствии соматических противопоказаний получают терапию в соответствии с модифицированным протоколом лечения NHL–ВФМ. Стратегия терапии определяется стадией болезни (рис. 24).

382.2. Лечение I–II стадий заболевания включает Протокол I, Протокол М и поддерживающую терапию. При III–IV стадии больные получают Протокол I, Протокол М, Протокол II, облучение головного мозга и поддерживающую терапию. Интервалы между Протоколом I, Протоколом М и Протоколом II – 2 недели. Облучение головного мозга у больных III–IV стадиями (СОД 24 Гр) начинается сразу же после завершения Протокола II. Поддерживающая химиотерапия назначается через 2 недели после завершения предшествующего этапа и продолжается 1,5 года. При проведении Протокола I у больных с большой массой опухоли во избежание синдрома лизиса опухоли начальная доза преднизолона



**Рис. 24. Схема лечения лимфобластной из предшественников В-клеток лимфомы, лимфо-
 бластной из предшественников Т-клеток лимфомы**

составляет 0,2–0,5 мг/кг/день с постепенным повышением дозы в течение 5 дней до 60 мг/м². При применении L-аспарагиназы имеется опасность развития гипергликемии, нарушений со стороны свертывающей системы крови, а также токсических осложнений со стороны поджелудочной железы (амилазный синдром или аспарагиназный панкреатит). Необходим контроль показателей коагулограммы (особенно фибриногена, уровень которого 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-й день), Протокола M и Протокола II должны соответствовать гематологические показатели: лейкоциты $\geq 2000/\text{мм}^3$, гранулоциты $\geq 1500/\text{мм}^3$, тромбоциты $\geq 100\,000/\text{мм}^3$.

382.3. При проведении курсов химиотерапии обязательно применение сопроводительной терапии:

амоксциллин / клавулановая 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 всем пациентам с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также внутривенное введение 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.

382.3.1. Протокол I:

преднизолон по 20 мг/м² 3 раза в день внутрь в 1–28-й день (редукция дозы с 29 дня на 50% каждые 3 дня);

винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дни;

даунорубин 30 мг/м² 1-часовая внутривенная инфузия в 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дни;

L-аспарагиназа 5000 Ед/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 12-й, 15-й, 18-й, 21-й, 24-й, 27-й, 30-й, 33-й дни;

циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 36-й и 64-й дни;

месна 200 мг/м² внутривенно струйно (перед введением циклофосфамида на 4 и 8 часу) в 36-й и 64-й дни;

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь в 36–63-й день (всего 28 дней);

цитарабин 75 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 38–41-й день (4 введения), 45–48-й день (4 введения), 52–55-й день (4 введения), 59–62-й день (4 введения);

метотрексат 15 мг интратекально в 15-й, 29-й, 45-й и 59-й дни.

382.3.2. Протокол M (начинается через 2 недели после Протокола I):

6-меркаптопурин 25 мг/м² внутрь в 1–57-й день;

метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 8-й, 22-й, 36-й и 50-й день;

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

метотрексат 15 мг интратекально в 8-й, 22-й, 36-й и 50-й дни.

382.3.3. Протокол II (начинается через 2 недели после Протокола M):

дексаметазон 10 мг/м² внутрь за 3 приема в 1–21-й день (редукция дозы с 22 дня на 50% каждые 3 дня);

винкристин 1,5 мг/м²(max 2 мг) внутривенно струйно в 8-й, 15-й, 22-й и 29-й дни;

доксорубин 30 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 8-й, 15-й, 22-й и 29-й дни;

L-аспарагиназа 5000 Ед/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 8-й, 11-й, 15-й и 18-й дни;

циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 36-й день;

месна 200 мг/м² внутривенно струйно перед введением циклофосфамида на 4 и 8 часу в 36-й и 64-й дни;

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь в 36–49-й день (всего – 14 дней);

цитарабин 75 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 38–41-й день (4 введения), 45–48-й день (4 введения);

метотрексат 15 мг интратекально в 38-й и 45-й дни.

382.3.4. Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после завершения основных блоков лечения и продолжается в течение 1,5 лет. Используются 6-меркаптопурин (50 мг/м² ежедневно внутрь за один прием вечером), метотрексат (еженедельно 20 мг/м² внутрь).

Коррекция доз обоих препаратов осуществляется в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 162).

Таблица 162

Коррекция доз метотрексата и 6-меркаптопурина	
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	50

382.4. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% на 33-й день протокольного лечения или прогрессирование опухоли) дальнейшая терапия осуществляется по альтернирующим блокам протокола группы высокого риска (рис. 25). 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.

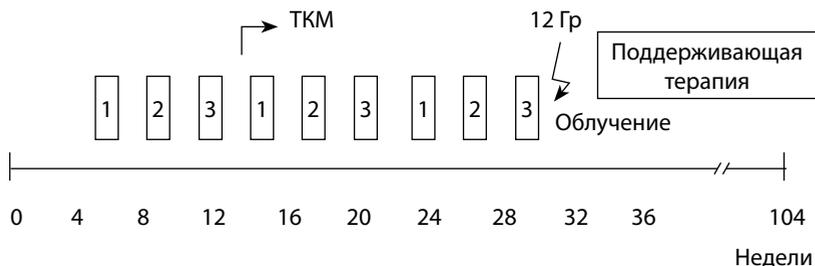


Рис. 25. Схема терапии группы высокого риска

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии:

амоксициллин / клавулановая 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 всем пациентам с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также применение 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.

382.4.1. Блок 1:

дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема в 1–5-й день;

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й и 6-й дни;

цитарабин 2 г/м² внутривенная 3-часовая инфузия каждые 12 часов (2 дозы) в 5-й день;

метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата;

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно в 6-й день;

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

382.4.2. Блок 2:

дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема в 1–5-й день;

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

даунорубин 50 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 5-й день;

метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 часу от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения);

ифосфамид 400 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 1–5-й день;

месна 100 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 часу от начала введения ифосфамида);

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно в 6-й день;

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

382.4.3. Блок 3:

дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема в 1–5-й день;

цитарабин 2 г/м² внутривенная 3-часовая инфузия каждые 12 часов (4 введения) в 1-й и 2-й дни;

этопозид 150 мг/м² внутривенная 1-часовая инфузия в 3–5-й день;

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно в 6-й день;

метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально в 5-й день.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно, струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м², также в дни введения цитарабина обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день.

После 9 блоков химиотерапии проводится облучение головного мозга (СОД 24 Гр), через 2 недели после завершения облучения начинается поддерживающая химиотерапия (6-меркаптопурин + метотрексат в течение 1,5 лет).

При наличии остаточной опухоли после 3 блоков обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии.

383. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

383.1. Течение заболевания – агрессивное. При прогрессировании наступает трансформация в высокозлокачественные варианты лимфом, в том числе и В-клеточного типа.

Вначале для лечения может использоваться гормонотерапия преднизолоном (30–40 мг в сутки или реже 1 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней). При прогрессировании болезни и трансформации болезни в НХЛ высокой степени злокачественности для лечения используются схемы СНОР или DHAP.

Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и лучевой терапии решается индивидуально.

383.2. Т-клеточная лимфома взрослых.

Стандартных режимов лечения не существует. Предпочтительно участие в клинических исследованиях. Лечение больных начинают с химиотерапии по схемам СНОР или DA-EPOCH (6–8 курсов). Лучевое лечение после химиотерапии проводится только на зоны с неполной регрессией опухоли и на очаги с исходно большой опухолевой массой в СОД 36–40 Гр.

Всем больным независимо от стадии при достижении полной ремиссии могут назначить высокодозную терапию с аллотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

384. Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-позитивная, анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-негативная, периферическая Т-клеточная лимфома

Стандартный метод лечения – химиотерапия по схеме СНОР. Если опухоль экспрессирует CD20 антиген, к лечению должен быть добавлен ритуксимаб. Как альтернатива может использоваться схема CNOP, в которой доксорубицин заменяется на митоксантрон.

При I и II стадиях у пациентов группы низкого и промежуточного низкого риска ($aalPI \leq 1$) после проведения 4–6 курсов химиотерапии проводится облучение пораженных зон в режиме обычного фракционирования в дозе 30–40 Гр.

При I и II стадиях пациентам группы высокого и промежуточного высокого риска ($aalPI \geq 2$) и при III–IV стадиях заболевания проводится 6–8 курсов химиотерапии по схеме СНОР. Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и лучевой терапии решается индивидуально.

385. Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома

По крайней мере, у четверти больных наблюдается спонтанная регрессия опухоли.

Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях. При множественных поражениях кожи лечение, как при синдроме Сезари.

386. Первичная кожная centrofollicularная лимфома

Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях, при множественных поражениях кожи – внутриопухолевое введение стероидов, монотерапия ритуксимабом, хлорамбуцил ± ритуксимаб, режим CVP ± ритуксимаб. При экстракожном распространении болезни лечение, как при фолликулярной лимфоме.

387. Первичная кожная гамма-дельта Т-клеточная лимфома

Прогноз крайне неблагоприятный. Стандартных схем лечения не существует. Используются различные режимы полихимиотерапии и локальное облучение.

388. Первичная кожная CD4-позитивная мелко- и средноклеточная Т-клеточная лимфома

При одиночных поражениях кожи используются хирургические или лучевые методы лечения, при множественных поражениях – химиотерапия по схеме СНОР. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

389. 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.

390. Т-клеточная лимфома энтеропатического типа

Заболевание проявляется клиническими изъязвлениями тонкой кишки. При этом часто имеются множественные перфорации.

Лечение, как и экстранодальной В-клеточной лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

391. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома встречается преимущественно у молодых мужчин. Клиническое течение крайне агрессивное, имеются В-симптомы, гепатоспленомегалия, нейтропения, тромбоцитопения.

Терапевтическая стратегия не разработана. Обосновано применение схемы СНОР.

392. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

392.1. При данном заболевании, помимо придаточных пазух носа, могут поражаться кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, верхние дыхательные пути, орбита (редко).

Факторы риска для НК/Т-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%);

титр вируса Эпштейна–Бара ≥ 6,1 × 10⁷ копий/мл.

392.2. При I стадии заболевания с назальным поражением без наличия факторов риска показано проведение лучевой терапии в СОД не менее 50 Гр.

При I стадии заболевания с назальным поражением и наличием факторов риска, а также II стадии показано проведение химиолучевой терапии по схеме VIPD.

Желательно применение конформной лучевой терапии в условиях 3D планирования (РОД 2 Гр, СОД не менее 50 Гр). Облучение проводится на фоне еженедельного внутривенного введения цисплатина в дозе 30 мг/м². Спустя 3–5 недель после окончания лучевой терапии назначается 3 курса химиотерапии VIPD.

392.3. При III–IV стадиях проводится химиотерапия по схеме VIPD или СНОР.

393. Грибовидный микоз / синдром Сезари

Во всех случаях, за исключением ранних стадий и подвариантов грибовидного микоза, а также лимфоматозного папуллоза должно быть проведено адекватное стадирование для исключения экстракожных проявлений.

393.1. TNMB-классификация грибовидного микоза / синдрома Сезари (табл. 163).

Таблица 163

Показатель	Описание
T (кожа)	
T1	Папулы, бляшки, экзематозные проявления, покрывающие менее 10% кожного покрова
T1a	Только экзематозные проявления
T2b	Бляшки ± экзематозные проявления
T2	Бляшки, папулы или экзематозные проявления, покрывающие более 10% кожного покрова
T2a	Только экзематозные проявления
T2b	Бляшки ± экзематозные проявления
T3	Одна или более опухолей (≥ 1 см в диаметре)
T4	Сливные очаги эритемы, покрывающие 80% и более поверхности тела
N (лимфатические узлы)	
N0	Нет клинически измененных лимфатических узлов. Биопсия не требуется
N1	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически G1 (Dutch), NCI LN 0–2
N2	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически G2 (Dutch), NCI LN 3
N3	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически G3 (Dutch), NCI LN 4
NX	Клинически измененные лимфатические узлы. Гистологическое исследование производилось
M (висцеральные проявления)	
M0	Нет висцеральных поражений
M1	Висцеральные проявления, документированные гистологически
V (изменения периферической крови)	
V0	Менее 5% атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) в периферической крови
V1	Количество циркулирующих атипичных клеток > 5%
V2	Наличие клеток Сезари ≥ 1000 в мкл

393.2. Гистологическое стадирование лимфатических узлов при грибовидном микозе / синдроме Сезари (табл. 164).

Таблица 164

Dutch	NCI-VA
G1 – дерматопатическая лимфаденопатия	LN0 – нет атипичных лимфоцитов; LN1 – единичные атипичные лимфоциты, необразующие кластеры
G2 – наличие церебриформных ядер размером > 7,5 мкм	LN2 – множество атипичных лимфоцитов, или их 3–6 клеточные кластеры
G3 – частичное стирание архитектуры лимфоузла. Большое количество атипичных церебриформных мононуклеарных клеток	LN3 – агрегаты атипичных лимфоцитов, структура лимфоузла сохранена
G4 – полное стирание архитектуры лимфоузла	LN4 – частичное или полное стирание структуры лимфоузла атипичными лимфоцитами или непосредственно опухолевыми клетками

393.3. Клиническая классификация грибовидного микоза (табл. 165).

Таблица 165

Стадия IA	T1	N0	M0	B0–1
Стадия IB	T2	N0	M0	B0–1
Стадия IIA	T1–2	N1–2	M0	B0–1
Стадия IIB	T3	N0–2	M0	B0–1
Стадия IIIA	T4	N0–2	M0	B0
Стадия IIIB	T4	N0–2	M0	B2
Стадия IVA	T1–4	N0–2	M0	B0–2
Стадия IVB	T1–4	N0–3	M1	B0–2

393.4. При IA и IB стадиях проводится местное применение стероидов, PUVA-терапия (псорален + фототерапия UVA-спектра).

393.5. При II стадии назначается локальная лучевая терапия.

393.6. У больных с распространенным процессом или при рефрактерности к местной терапии может использоваться тотальное облучение кожи электроном, монотерапия метотрексатом.

При распространенных и рефрактерных формах заболевания используют гемцитабин, хлорамбуцил, флударабин, метотрексат, интерферон-альфа.

394. Подкожная паникулоподобная 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+/-; TCRγd-/+.

Течение агрессивное, стандартные методы лечения не разработаны. Для лечения используется системная полихимиотерапия с использованием алкилирующих препаратов, кортикостероидов, флударабина, кладрибина.

395. Режимы химиотерапии, используемые для лечения НХЛ

395.1. СНОР:

винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

395.2. R–СНОР:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

преднизолон 60 мг/м² в 1-й день внутривенно до введения ритуксимаба, во 2–5-й день внутрь.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

395.3. FC:

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й день;

циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1–3-й дни.

Интервал между курсами – 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

395.4. R–FC:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день;

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й день;

циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1–3-й день.

Интервал между курсами – 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

395.5. FM:

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й день;

митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего – на 22-й день от начала предыдущего.

395.6. R–FM:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день;

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й дни;

митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего – на 22-й день от начала предыдущего.

395.7. СVP:

циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего – на 22-й день от начала предыдущего.

395.8. R–CVP:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день;

циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

преднизолон 60 мг/м² в 1-й день внутривенно до введения ритуксимаба, во 2–5-й дни внутрь.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего – на 22-й день от начала предыдущего.

395.9. FCM:

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й день;

циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1–3-й день;

митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 4 недели, то есть начало следующего – на 28-й день от начала предыдущего.

395.10. R–FCM:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день;

флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1–3-й день;

циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1–3-й день;

митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день.

Интервал между курсами – 4 недели, то есть начало следующего – на 28-й день от начала предыдущего.

395.11. Ритуксимаб-монотерапия:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в неделю (4 введения). При отсутствии прогрессирования в течение 6 месяцев после 4 (последнего) введения препарата – ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 месяца, всего – 8 введений в течение 2 лет.

395.12. Ритуксимаб-поддерживающая терапия у пациентов с полной или частичной регрессией опухоли после индукционной химиотерапии / химоиммунотерапии по поводу рецидива фолликулярной лимфомы:

ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в 3 месяца (всего – 8 введений). Начало лечения – через 6 месяцев после последнего курса индукционной терапии при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

395.13. Хлорамбуцил 6 мг/м² (суточная доза 10 мг) ежедневно внутрь или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400–500 мг или хлорамбуцил 16 мг/м² (25–30 мг/сут.) 5 дней ежедневно внутрь с повторением таких 5-дневных курсов ежемесячно в течение 1–2 лет.

395.14. DNAP:

дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь в 1–4-й день;

цисплатин 100 мг/м² 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией внутривенно в 1-й день;

цитарабин по 2000 мг/м² 3-часовая инфузия с интервалом в 12 часов с постгидратацией внутривенно во 2-й день (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²).

Интервал между курсами – 21–28 дней.

395.15. ESHAP:

этопозид 40 мг/м² внутривенная 60-минутная инфузия в 1–4-й день;

метилпреднизолон 500 мг внутривенная 15-минутная инфузия в 1–5-й день;

цисплатин 25 мг/м² 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией в 1–4-й день;

цитарабин 2000 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия с постгидратацией (начинается непосредственно после окончания инфузии цисплатина) в 5-й день.

Интервал между курсами – 21–28 дней.

395.16. MINE:

месна 400 мг/м² внутривенно струйно на 0, 4, 8 часу в 1–3-й день;

ифосфамид 1330 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1–3-й день с пред- и постгидратацией;

митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

этопозид 65 мг/м² внутривенная 60-минутная инфузия в 1–3-й день.

Интервал между курсами – 21–28 дней.

395.17. ICE:

этопозид 100 мг/м² внутривенная 60-минутная инфузия в 1–3-й день;

ифосфамид 5 г/м² и месна 5 г/м² внутривенная 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией (смесь в одном флаконе) во 2-й день;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин во 2-й день;

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в 5–12-й день.

Интервал между курсами – 14 дней.

395.18. GEMOX:

гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й день;

оксалиплатин 100 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день.

Интервал между курсами – 14–21 день.

395.19. GDP:

гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни;

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

дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь в 1–4-й день.

Интервал между курсами – 21 день.

395.20. CEP:

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й и 8-й дни;

этопозид 70 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день;

прокарбазин 60 мг/м² внутрь в 1–10-й день;

преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–10-й день.

Интервал между курсами – 28 дней.

395.21. DA-EPOCH (Dose-adjusted EPOCH):

этопозид 50 мг/м² внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

винкристин 0,4 мг/м² внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

доксорубицин 10 мг/м² внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 5-й день после завершения непрерывной инфузии;

преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й день;

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, начиная с 6 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 5×10^9 /л.

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.

Модификация доз цитостатиков в процессе лечения. Определение общего числа нейтрофилов периферической крови производится 3 раза в неделю. Если количество нейтрофилов составляло не менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, то при проведении следующего цикла дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида увеличиваются на 20%. Если количество нейтрофилов было менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1 или 2 исследованиях, то дозы препаратов при следующем цикле не меняются. Если количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ было зафиксировано в 3 и более определениях, то при проведении следующего цикла дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида снижаются на 20%. Если количество тромбоцитов было меньше $25 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы при одном определении, дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида снижаются на 20%.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты получают котримоксазол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг 2 раза в день.

395.22. Флударабин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенная 30-минутная инфузия в 1–5-й день. Интервал между курсами – 28 дней.

395.23. Кладрибин $0,12 \text{ мг}/\text{кг}$ внутривенная 2-часовая инфузия в 1–5-й день. Интервал между курсами – 21 день.

395.24. Алемтузумаб 3 мг внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день, 10 мг – во 2-й день, 30 мг – в 3-й день (при условии хорошей переносимости каждой дозы); в дальнейшем – 30 мг в день 3 раза в неделю через день, максимальная продолжительность лечения – 12 недель.

Хотя в инструкции по применению препарата указан только внутривенный путь введения, исследователями Королевского университета Швеции доказано, что подкожное введение позволяет сохранить лечебный эффект и значительно уменьшить количество побочных реакций.

395.25. R–F:

ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на $50 \text{ мг}/\text{ч}$ каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости $400 \text{ мг}/\text{ч}$) в 1-й день;

флударабин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенная 30-минутная инфузия в 1–5-й день.

395.26. Циклофосфамид $50\text{--}200 \text{ мг}$ внутрь ежедневно в 1–14-й день.

Промежуток между курсами – 14 дней, то есть начало следующего курса на 28 день от начала предыдущего.

395.27. ЕРОСН:

этопозид $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

винкристин $0,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

доксорубицин $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенная 96-часовая инфузия в 1–4-й день;

циклофосфамид $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно в течение 20–30 мин в 5-й день после завершения непрерывной инфузии;

преднизолон $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь в 1–4-й день;

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, начиная с 5 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более $10 \times 10^9/\text{л}$ в 5–12-й день.

Интервал между курсами – 21 день.

Каждая суточная доза цитостатиков для длительной инфузии разводится в одном флаконе, который должен быть защищен от света.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты получают котримоксазол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг 2 раза в день.

395.28. CNOP:

винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;
циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;
митоксантрон 20 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й день;
преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й день.

Интервал между курсами – 3 недели, то есть начало следующего – на 22-й день от начала предыдущего.

395.29. VIPD:

этопозид 150 мг/м² 90-минутная внутривенная инфузия в 1–3-й день;
1200 мг/м² ифосфамид 1-часовая внутривенная инфузия в 1–3-й день;
месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида,
затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1–3-й день;
цисплатин 30 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин
с пред- и постгидратацией в 1–3-й день;
дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно в 1–4-й день.

Интервал между курсами – 3 недели.

395.30. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия 1 раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва – 3 еженедельных введения, затем – 2-недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

395.31. Интерферон-альфа 5–10 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной опухоли.

395.32. Метотрексат 50 мг/м² внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной опухоли.

396. Наблюдение, сроки и объем обследования

Контрольные осмотры проводятся каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет; каждые 6 месяцев в течение последующих трех лет, затем – 1 раз в год. Развернутый анализ периферической крови и определение уровня ЛДГ проводится на 3-й, 6-й, 12-й, и 24-й месяц наблюдения, а затем при появлении подозрительных симптомов. Оценку функции щитовидной железы проводят больным, получившим лучевую терапию на область шеи, на первый, второй и пятый год наблюдения. КТ исходных очагов поражения проводят на 6-й, 12-й и 24-й месяц после окончания лечения. После проведения лучевой терапии на область грудной клетки в пременопаузальном возрасте, особенно в возрасте до 25 лет, женщин подвергают скринингу для исключения индуцированного рака молочной железы сначала по клиническим данным, а после 40–50 лет с помощью маммографии.

ГЛАВА 42

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИЭМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

397. Антиэметические препараты

Антиэметики наиболее эффективны при профилактическом применении. Прогрессивно нарастающую тошноту достаточно трудно купировать. При этом она создает риск возникновения так называемой преждевременной тошноты при последующих курсах химиотерапии. Поэтому рекомендуется использовать максимально эффективную антиэметическую терапию в 1-й линии, чем держать более эффективные препараты на случай неэффективности профилактики.

В соответствии со шкалой CTCAE рвота подразделяется на 4 степени токсичности: I степень – рвота 1 раз в сутки; II степень – 2–5 раз в сутки; III степень – 6–10 раз в сутки; IV степень – более 10 раз в сутки (требуется регидратация). Подразделение противоопухолевых препаратов по эметогенным свойствам представлено в табл. 166, 167.

Таблица 167

Потенциальная эметогенность внутривенных форм противоопухолевых препаратов	
Степень эметогенности	Цитостатик
Высокая (риск более 90%)	Цисплатин; циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² ; кармустин; дакарбазин; режим АС ¹
Умеренная (риск 30–90%)	Интерлейкин-2 > 12 млн МЕ/м ² ; циклофосфамид < 1500 мг/м ² ; карбоплатин; цитарабин > 1000 мг/м ² ; дактиномицин; доксорубин; эпирубин; ифосфамид; интерферон альфа ≤ 10 млн МЕ/м ² ; иринотекан; оксалиплатин; мелфалан; темозоломид; алемтузумаб

Низкая (риск 10–30%)	<p>Интерлейкин-2 ≤ 12 млн МЕ/м²; цитарабин ≤ 1000 мг/м²; паклитаксел; доцетаксел; этопозид; гемцитабин; интерферон альфа > 5, но < 10 млн МЕ/м²; метотрексат; митоксантрон; пеметрексед; цетуксимаб; трастузумаб; флуороурацил</p>
Минимальная (риск $< 10\%$)	<p>L-аспарагиназа; бевацизумаб; блеомицин; кладрибин; флударабин; интерферон альфа ≤ 5 млн МЕ/м²; ритуксимаб; винбластин; винкристин; винорельбин</p>

Примечание:

¹ Режим АС (доксорубин + циклофосфамид), широко используемый при лечении больных раком молочной железы, относится к высокоэметогенным.

Таблица 167

Потенциальная эметогенность пероральных форм противоопухолевых препаратов	
Степень эметогенности	Цитостатик
Высокая (риск более 90%)	Прокарбазин
Умеренная (риск 30–90%)	Циклофосфамид; темозоломид; винорельбин; иматиниб; ломустин
Низкая (риск 10–30%)	Капецитабин; тегафур; флударабин; сунитиниб; лапатиниб
Минимальная (риск $< 10\%$)	Хлорамбуцил; метотрексат; сорафениб; меркаптопурин

355.1. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении высокоэметогенной внутривенной химиотерапии:

до начала химиотерапии (1-й день):

ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно) или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно) + дексаметазон (12 мг внутрь или внутривенно) + апрепитант (125 мг внутрь)¹;

после завершения химиотерапии:

дексаметазон по 8 мг внутрь или внутривенно (во 2–4-й день) + апрепитант по 80 мг внутрь (во 2-й и 3-й дни)².

Примечания:

¹ В случае недоступности апрепитанта доза дексаметазона составляет 20 мг.

² В случае недоступности апрепитанта доза дексаметазона составляет по 8 мг 2 раза в сутки.

397.2. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении умеренно эметогенной внутривенной химиотерапии:

до начала химиотерапии (1-й день):

ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно) или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно) + дексаметазон (8 мг внутрь или внутривенно);

после завершения химиотерапии:

дексаметазон по 8 мг в сутки внутрь или внутривенно (во 2-й и 3-й день).

397.3. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении низкоэметогенной внутривенной химиотерапии:

до начала химиотерапии (1-й день):

дексаметазон (8 мг внутрь или внутривенно), или ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно), или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно), или метоклопрамид (10–40 мг внутрь или внутривенно);

после завершения химиотерапии дополнительная антиэметическая терапия не проводится.

397.4. Профилактика острой и отсроченной рвоты при минимально эметогенной внутривенной химиотерапии. У пациентов без наличия эпизодов тошноты / рвоты после ранее проводимых курсов химиотерапии антиэметическая терапия не применяется.

397.5. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении многодневной химиотерапии.

Ондансетрон (или трописетрон) и дексаметазон вводятся до первой дозы высоко- или умеренно эметогенных цитостатиков ежедневно и во время химиотерапии. Дексаметазон (внутри или внутривенно) дополнительно вводится в течение 2–3 дней после завершения химиотерапии. Дексаметазон не применяется, если кортикостероиды – компонент режима полихимиотерапии.

Апрепитант вводится в дозе 125 мг внутрь до начала химиотерапии (в 1-й день) и в дозе 80 мг/сут. в последующие (во 2-й и 3-й) дни проведения химиотерапии. В настоящее время нет убедительных данных, что пролонгация приема апрепитанта в последующем (более 3 дней) повышает контроль над тошнотой и рвотой при проведении многодневной химиотерапии.

397.6. Профилактика преждевременной тошноты и рвоты при проведении химиотерапии.

Вероятность преждевременной тошноты увеличивается с количеством проведенных курсов химиотерапии. При возникновении преждевременной

тошноты ее чрезвычайно сложно контролировать фармакологическими препаратами.

В случае если после химиотерапии пациент не испытывает тошноты и рвоты, вероятность развития у него преждевременной тошноты и рвоты маловероятна. Поэтому лучший подход к лечению – полный контроль острой и отсроченной тошноты и рвоты.

Поведенческая терапия, в частности упражнения по мышечной релаксации, систематическое снижение чувствительности и гипноз, могут использоваться для эффективного лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Бензодиазепины – единственные препараты, снижающие преждевременную тошноту и рвоту (лоразепам внутрь по 0,5–2 мг 2 раза в сутки).

397.7. Профилактика тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии.

Во время лучевой терапии 50–80% больных испытывают тошноту и рвоту, выраженность которой зависит от области облучения. Фракционированное облучение может включать до 40 фракций в течение 6–8 недель, и длительное чувство тошноты значительно снижает качество жизни больных, что ведет к задержкам при продолжении облучения и отказе ряда больных от его продолжения.

Частота и выраженность тошноты зависят как от факторов, связанных облучением (область облучения, разовая и общая дозы, фракционирование, объем облучения, техника облучения), так и от факторов, связанных с самими больными (пол, общее состояние, возраст, сочетанная или недавняя лучевая терапия, психологическое состояние, стадия опухолевого процесса).

Выделяют четыре уровня эметогенного риска в зависимости от области облучения (основной фактор риска): высокий, средний, низкий и минимальный (табл. 168).

Таблица 168

Потенциальная эметогенность лучевой терапии	
Степень эметогенности	Зона облучения
Высокая (риск более 90%)	Все тело
	Все группы лимфоузлов
Умеренная (риск 60–90%)	Верхний этаж брюшной полости
	Половина тела
Низкая (риск 30–60%)	Головной мозг
	Головной и спинной мозг
	Голова и шея
	Нижняя часть грудной клетки
	Таз
Минимальная (риск < 30%)	Конечности
	Молочная железа

397.8. Профилактика тошноты и рвоты при проведении высокоэметогенной лучевой терапии:

ондансетрон по 8 мг внутрь 2 раза в сутки или трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно + дексаметазон 4 мг внутрь в сутки.

397.9. Профилактика тошноты и рвоты при проведении умеренно эметогенной лучевой терапии:

ондансетрон по 8 мг внутрь 2 раза в сутки или трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно + дексаметазон 4 мг внутрь в сутки – при недостаточном антиэметогенном эффекте (дополнительно).

397.10. Профилактика тошноты и рвоты при проведении низкоэметогенной лучевой терапии:

ондансетрон по 8 мг внутрь 2 раза в сутки или трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно.

397.11. Профилактика тошноты и рвоты при проведении минимально эметогенной лучевой терапии:

метоклопрамид 10–40 мг внутрь в сутки (при недостаточном антиэметогенном эффекте – смена режима);

ондансетрон по 8 мг внутрь 2 раза в сутки или трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно.

398. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ)

Показания к назначению гранулоцитарного КСФ приведены в табл. 169.

Таблица 169

Показания	Особые ситуации	Использование КСФ
Первичная профилактика	Снижение резервов костномозгового кроветворения (АЧН < $1,5 \times 10^9/\text{л}$) в ходе проведения лучевой терапии с облучением > 20% костного мозга; ВИЧ-инфицированные пациенты	Показано
Вторичная профилактика	Вероятность возникновения опасной для жизни инфекции во время следующего курса лечения; нейтропения, развившаяся после предыдущего курса химиотерапии, требующая снижения доз химиопрепаратов ¹	Показано
Афебрильная нейтропения	–	Не показано
Фебрильная нейтропения	Обычное течение	Не показано
Лечение фебрильной нейтропении с высоким риском	Длительность более 7 дней, осложненная развитием гипотонии, сепсиса, пневмонии или грибковой инфекции	Показано

Примечание:

¹ В случае развития фебрильной нейтропении у пациентов после вторичной профилактики необходимо изменить схему химиотерапии.

399. Определение фебрильной нейтропении (ФН)

Фебрильная нейтропения характеризуется однократным повышением температуры тела выше $38,3^{\circ}\text{C}$ или повышением температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$ и выше в течение 1 часа при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Температура измеряется в полости рта.

400. Дозы, режим и путь введения Г-КСФ

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) вводится ежедневно в дозе $5 \mu\text{г}/\text{кг}/\text{день}$ подкожно (через 24–72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов) до достижения стабильных нормальных значений АЧН.

Журнал ориентирован на работников клинико-диагностических лабораторий, микробиологов, гематологов, инфекционистов, а также терапевтов, кардиологов, эндокринологов, иммунологов, дерматовенерологов, неврологов, онкологов и врачей других специальностей.



В журнале представлены материалы по организации лабораторной службы, оригинальные исследования в области клинической биохимии, молекулярной генетики, лабораторной иммунологии и онкологии и др. Данное издание призвано рассказывать о новом лабораторном оборудовании, реактивах и биологических препаратах, методах проведения клинических лабораторных анализов и их практических результатах.

Главный редактор – заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор Камышников Владимир Семенович.

Периодичность – раз в три месяца.

Подписные индексы:

Ведомственный – 013892

Индивидуальный – 01389

220023, г. Минск, ул. Чернышевского, 10-а, офис 805
Тел./факс: +375 (17) 280-01-12, 385-65-09;
+375 (44) 591-00-50

www.recipe.by
e-mail: lab@recipe.by

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
Издания

Научное издание

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Сборник научных статей
Основан в 2007 г.
Выпуск 2

Ответственный за выпуск Л.А. Евтушенко
Компьютерная верстка С.В. Каулькин

Подписано в печать 06.06.2012 Формат 60x80/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 39,06. Уч-изд. л. 46,05. Тираж 700 экз. Заказ

Издательское частное унитарное предприятие
«Профессиональные издания».
ЛИ № 02330/988 от 31.08.2011.
Ул. Чернышевского, 10а, 220013, г. Минск.

ООО «ТМ АРГО-ГРАФИКС»
ЛП № 02330/110 от 03.04.2009
Ул. Мележа, 1, оф. 221, г. Минск.