МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

П Р И К А З

№ 80
от 9 февраля 2007 г.

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ

«АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ»

Минск, 2007 г.

МІНІСТЭРСТВА АХОВЫ ЗДАРОЎЯ РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

09.02.2007 № 80

г. Минск

ПРИКАЗ

г. Минск

Об утверждении клинических протоколов лечения больных с онкологическими заболеваниями

В соответствии с Концепцией развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003-2007 гг., одобренной постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 8 октября 2003 г. № 1276, Положением о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23 августа 2000 г. № 1331, в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 1 августа 2005 г. № 843

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» согласно приложению 1;

клинический протокол «Лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных» согласно приложению 2.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям организаций здравоохранения, подчиненных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить проведение диагностики и лечения больных в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными пунктом 1 настоящего приказа.

3. Директору государственного учреждения «Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения» Граковичу А.А. обеспечить электронной версией настоящего приказа управления здравоохранения областных исполнительных комитетов, Комитет по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, организации здравоохранения, подчиненные Министерству здравоохранения Республики Беларусь, в течение пяти дней со дня издания приказа.

4. Разрешить директору ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Залуцкому И.В. тиражирование

клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» под редакцией члена-корр. НАН Беларуси, д-ра мед. наук, проф. Залуцкого И.В., д-ра мед. наук, проф. Жаврида Э.А., а также отдельных разделов клинических протоколов с соблюдением полного соответствия составляющих частей данной электронной версии документа с включением фамилий авторов в алфавитном порядке:

канд. мед. наук Аверкин Ю.И., канд. мед. наук Антоненкова Нат. Н., канд. мед. наук Антоненкова Нина Н., канд. мед. наук, доцент Артемова Н.А., канд. мед. наук Гедревич З.Э., д-р мед. наук, проф. Демидчик Ю.Е., канд. мед. наук Ермаков Н.Б., д-р мед. наук, проф. Жарков В.В., канд. мед. наук Жуковец А.Г., д-р мед. наук Косенко И.А., д-р мед. наук Кохнюк В.Т., канд. мед. наук Красный С.А., д-р мед. наук, проф Крутилина Н.И., д-р мед. наук Курчин В.П., д-р мед. наук, проф. Лихачев С.А., канд. мед. наук Мавричев С.А., канд. мед. наук Малькевич В.Т., канд. мед. наук Минайло И.И., Науменко Л.В., д-р мед. наук Петрович С.В., канд. мед. наук Поляков С.Л., д-р мед. наук, проф. Путырский Л.А., канд. мед. наук Сачивко Н.В., канд. мед. наук Сидорович Р.Р., канд. мед. наук Слобина Е.Л., член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Смеянович А.С., д-р мед. наук, проф. Суколинский В.Н., д-р мед. наук Суконко О.Г., д-р мед. наук, проф. Фрадкин С.З., д-р мед. наук Шанько Ю.Г., д-р мед. наук Шмак А.И.

5. Разрешить директору ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Лихачеву С.А. тиражирование раздела «Новообразования центральной нервной системы» клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» с соблюдением полного соответствия электронной версии документа, включив в авторский коллектив разработчиков протокола:

член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Залуцкий И.В., д-р мед. наук, проф. Жаврид Э.А., д-р мед. наук, проф. Лихачев С.А., член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Смеянович А.Ф., д-р мед. наук Шанько Ю.Г., канд. мед. наук Минайло И.И., д-р мед. наук Петрович С.В., канд. мед. наук Сидорович Р.Р., канд. мед. наук Слобина Е.Л.

6. Разрешить директору ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Залуцкому И.В., главному врачу ГУ "Больница паллиативного ухода "Хоспис" Мычко О.В. тиражирование клинического протокола «Лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных» с соблюдением полного соответствия электронной версии документа, включив в авторский коллектив разработчиков протокола:

член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Залуцкий И.В., д-р мед. наук, проф. Жаврид Э.А., д-р мед. наук Петрович С.В., Мычко О.В.

7. Признать утратившим силу приказ МЗ РБ от 12 февраля 2004 г. № 76-А.

8. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя министра Часнойтя Р.А.

Министр В.И. Жарко

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Государственное учреждение «Научно-исследовательский
институт онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Минск, 2007

Под редакцией *член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф. И.В. Залуцкого, д.м.н., проф. Э.А. Жаврида*

Авторский коллектив: к.м.н. Аверкин Ю.И., к.м.н. Антоненкова Нат. Н., к.м.н. Антоненкова Нина Н., к.м.н., доцент Артемова Н.А., к.м.н. Гедревич З.Э., д.м.н., проф. Демидчик Ю.Е., к.м.н. Ермаков Н.Б., д.м.н., проф. Жарков В.В., к.м.н. Жуковец А.Г., д.м.н. Косенко И.А., д.м.н. Кохнюк В.Т., к.м.н.Красный С.А., д.м.н., проф Крутилина Н.И., д.м.н. Курчин В.П., д.м.н., проф. Лихачев С.А., к.м.н. Мавричев С.А., к.м.н. Малькевич В.Т., к.м.н. Минайло И.И., Науменко Л.В., д.м.н. Петрович С.В., к.м.н.Поляков С.Л., д.м.н. проф. Путырский Л.А., к.м.н. Сачивко Н.В., к.м.н. Сидорович Р.Р., к.м.н. Слобина Е.Л., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф. Смеянович А.С., д.м.н., проф. Суколинский В.Н., д.м.н. Суконко О.Г., д.м.н., проф. Фрадкин С.З., д.м.н. Шанько Ю.Г., д.м.н. Шмак А.И.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 7
ГЛАВА 1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О TNM КЛАССИФИКАЦИИ (2002 г.) 8
ГЛАВА 2 ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО 15
ГЛАВА 3 ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ 16
ГЛАВА 3.1 РАК ГУБЫ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (С00-С06) 22
ГЛАВА 3.2 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ (С07-С08) 37
ГЛАВА 4 ОПУХОЛИ ГЛОТКИ 46
ГЛАВА 4.1 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ РОТОГЛОТКИ
(С01.9, С05.1, 2, С09.0, 1, 9, С10.0, 2, 3) 46
ГЛАВА 4.2 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НОСОГЛОТКИ (С11) 55
ГЛАВА 4.3 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ГОРТАНОГЛОТКИ (С12, С13) 60
ГЛАВА 5 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ (С31.0, 1) 68
ГЛАВА 6 РАК ГОРТАНИ (С32.0) 78
ГЛАВА 7 РАК ПИЩЕВОДА (С15) 94
ГЛАВА 8 РАК ЖЕЛУДКА (С16) 104
ГЛАВА 9 РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (С18.0-С18.9) 113
ГЛАВА 10 РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ (С19) 121
ГЛАВА 11 РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (С20) 128
ГЛАВА 12 РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА (С21) 137
ГЛАВА 13 РАК ПЕЧЕНИ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С22) 142
ГЛАВА 14 РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (С23) 148
ГЛАВА 15 РАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С24) 154
ГЛАВА 16 РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С25.0) 161
ГЛАВА 17 РАК ЛЕГКОГО (С34) 172
ГЛАВА 18 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С47-49, С38.1-38.3) 190
ГЛАВА 19 ОПУХОЛИ КОСТЕЙ (С40, 41) 212
ГЛАВА 20 МЕЛАНОМА КОЖИ (С43, С51.0, С60.9, С63.2) 226
ГЛАВА 21 РАК КОЖИ (С44.0, С44.2-С44.9, С63.2) 235
ГЛАВА 22 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С50) 246
ГЛАВА 23 РАК ВУЛЬВЫ (С51) 276
ГЛАВА 24 РАК ВЛАГАЛИЩА (С52) 285
ГЛАВА 25 РАК ШЕЙКИ МАТКИ (С53) 293
ГЛАВА 26 РАК ТЕЛА МАТКИ (С54) 306
ГЛАВА 27 РАК ЯИЧНИКОВ (С56) 320
ГЛАВА 28 ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ 333
ГЛАВА 29 РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (С60) 341
ГЛАВА 30 РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61) 350
ГЛАВА 31 ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ ЯИЧКА (С62) 372
ГЛАВА 32 ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК (С64) 393
ГЛАВА 33 ОПУХОЛИ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА (С65, С66) 399
ГЛАВА 34 РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (С67) 406
ГЛАВА 35 НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (С70-72, С75, С79, D32, D33, D35, D42-44) 423
ГЛАВА 36 МЕЛАНОМА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА (С69.3, С69.4) 450
ГЛАВА 37 РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С73) 458
ГЛАВА 38 ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ) (С81) 469
ГЛАВА 39 НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (С82-С85) 478
БИБЛИОГРАФИЯ 509

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

AUC	–	площадь под фармакокинетической кривой для расчета дозы карбоплатина. Расчет дозы карбоплатина $карбоплатин(мг) = AUC \times \left(K \times \frac{(140 - возраст) \times вес(кг)}{креатинин(ммоль / л)} + 25 \right)$ К = 1,05 для женщин К = 1,23 для мужчин
Ca	–	кальций
Cl	–	хлор
HbSAg	–	поверхностный антиген вируса гепатита В
Na	–	натрий
β-ХГ	–	бета-хорионический гонадотропин
АлАТ	–	аланинаминотрансфераза
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
АФП	–	альфа-фетопротеин
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВПК	–	внутрипротоковая карцинома
Гр	–	грей
К	–	калий
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
ЛТ	–	лучевая терапия
МРТ	–	магнито-резонансная томография
МТХ	–	метотрексат
ОБП	–	органы брюшной полости
ОМТ	–	органы малого таза
ПВ	–	протромбиновое время
ПСА	–	простатспецифический антиген
ПХТ	–	полихимиотерапия
РОД	–	разовая очаговая доза
РЭА	–	раково-эмбриональный антиген
СА 125	–	опухолеассоциированные антигены
СА 19-9	–	
СА 72-4	–	
СОД	–	суммарная очаговая доза
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ТВ	–	тромбиновое время
ТТГ	–	тиреотропный гормон
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХТ	–	химиотерапия

Приложение 1
к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от 09.02.2007 г. №80

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О TNM КЛАССИФИКАЦИИ (2002 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 и 1997 гг. публикуются 2-я, 3-я, 4-я и 5-я редакции.

Настоящая (6-я) редакция правил классификации и стадирования [1] полностью соответствует 6-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 стадия 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, (т.е. 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. Опухолевый узел с неровным контуром классифицируется в pT категории.

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

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

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 (таблица 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 встречаются более одного сигнальных лимфоузлов.

При оценке сигнального лимфоузла применяются следующие определения:

pNX(sn) – сигнальный узел не может быть оценен;

pN0(sn) – нет поражения сигнального узла;

pN1(sn) – есть поражение сигнального узла.

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 иммуногистохимическими или молекулярными методами (при окраске гематоксилин-эозином). ITC обычно не демонстрируют метастатической активности (пролиферацию или реакцию стромы) или инвазии стенок сосудистого или лимфатического синуса. Случаи с ITC в лимфатических узлах или отдаленных органах и тканях должны классифицироваться как N0 или M0 соответственно.

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

Случаи с ITC должны анализироваться отдельно.

Классификация ITC [5]:

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

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

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

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

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

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

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

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 классифицируется также с использованием градаций «высокая степень» и «низкая степень» дифференцировки.

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

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 rpTNM);

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. 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: T3C2, N2C1, M0C2).

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

7. Классификация остаточных опухолей (R).

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

Эта классификация может применяться после хирургического

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

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

R0 группа может включать 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 blok”. В таких случаях уместна категория RX.

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

8. Группировка по стадиям.

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

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

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

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

ГЛАВА 2
ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

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

Таблица 2

Индекс Карновского

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

Таблица 3

Оценка статуса больного по шкале ECOG

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

ГЛАВА 3
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Под термином “опухоли 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 “опухоли головы и шеи» не включены опухоли ЦНС, новообразования глаза, первичные опухоли лимфатической системы, опухоли нервной и эндокринной систем, которые также могут развиваться в данной анатомической области. Опухоли кожи головы (меланома, рак) рассматриваются в соответствующих разделах.

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

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

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

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

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 трахеостома – у больных с опухолями гортаноглотки, всех отделов гортани, при распространении опухоли гортани на подсвязочный 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 60Co (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 30-20 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 нёба.

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%-ю 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 рисунке 1.

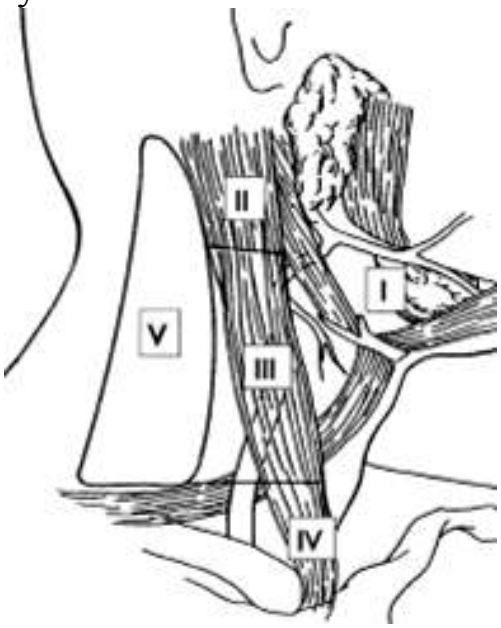


Рисунок 1. Схема лимфатического дренажа головы и шеи

К первому уровню относятся лимфатические узлы подбородочного и подчелюстного треугольников.

Ко второму уровню относится верхняя яремная цепочка лимфатических узлов, распространяющаяся от нижней челюсти вниз до бифуркации сонных артерий и до задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

К третьему уровню относятся яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы

К четвертому уровню относятся лимфатические узлы от лопаточно-подчелюстной мышцы вниз до ключицы

К пятому уровню относятся лимфатические узлы заднего треугольника, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапециевидной мышцы и снизу – ключицей.

Таблица 4

Лимфатический дренаж в зависимости от локализации первичной опухоли

Уровень 1 Подподбородочный Подчелюстной	 Нижняя губа, щека, передние отделы полости рта (включая переднюю треть языка и дно полости рта) Верхняя и нижняя губа, тело языка, дно рта, кожа лица
Уровень 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, ЖКТ, мочеполовой системы и женской половой сферы

Таблица 5

Типы шейных диссекций и объем удаляемых тканей

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

Радикальная шейная лимфодиссекция выполняется при множественных смещаемых метастазах, или одиночных, но ограниченно

смещаемых, спаянных с внутренней яремной веной и грудино-ключично-сосцевидной мышцей.

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

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

ГЛАВА 3.1
РАК ГУБЫ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (С00-С06)

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 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 уменьшилось с 769 в 1996 г. до 602 в 2005 г. (в 1,3 раза). Из вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2005 г. 497 случаев заболевания пришлось на мужское население, 105 – на женское. Из вновь выявленных больных у 203 пациентов (34,1%) была установлена I стадия заболевания, у 163(27,3%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком губы и слизистой оболочки полости рта для всего населения составил 6,1‰, для мужчин – 10,8‰, для женщин – 2,0‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 4,1‰, 8,5‰, 1,0‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 304 больных (274 мужчины и 30

женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 3,1‰, 6,0‰ – у мужчин и 0,6‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,1‰, 4,7‰, 0,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 29,2%, у мужчин – 33,4%, у женщин – 7,5%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,50 – среди всего населения, 0,55 – у мужчин, 0,29 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5318 больных (4228 мужчин и 1090 женщин). Болезненность составляет в целом 54,3‰, 92,2‰ – у мужчин и 20,9‰ – у женщин.

12. Гистологическая классификация.

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

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

13. TNM классификация.

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);

ретромолярная 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 нёбо (C05.0).

13.1.2.5. Язык:

спинка и боковые края кпереди 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 т.ч. подбородка или носа).

T4a – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие мышцы языка, верхнечелюстую 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, шилоязычная мышца, подбородочно-язычная мышца, нёбно-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 (т.е. менее распространенную) категорию». Если при сцинтиграфии 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 уровню относится 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 уровню относятся яремные лимфатические узлы от каротидного сосудистого пучка до лопаточно-подчелюстной мышцы.

К четвертому уровню относятся лимфатические узлы от лопаточно-подчелюстной мышцы вниз до ключицы.

К пятому уровню относятся лимфатические узлы заднего треугольника, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади – передним краем трапециевидной мышцы и снизу – ключицей.

Первым эшелоном 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. Группировка по стадиям (таблица 6).

Таблица 6

I стадия	T1 NO M0	IV A стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 NO M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 NO M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IV B	T4 b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IV C	Любая T любая N M1

13.7. Обобщающая таблица (таблица 7).

Таблица 7

Губа и слизистая оболочка полости рта	
T1	< 2см
T2	от 2 до 4 см
T3	> 4см
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 < 3см
N2a	одиночный метастаз на стороне поражения > 3 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:

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 не определяемых 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;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

14.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

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.

15.1.1. 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 электронотерапия (только для рака губы), телегаммaтерапия и сочетанная лучевая терапия.

При проведении сочетанной лучевой терапии между завершением дистанционного облучения и проведением контактной лучевой терапии интервал составляет 7-10 дней. В случае четко отграниченных поверхностных опухолей Т1-Т2 без регионарных метастазов методом выбора является применение брахитерапии.

Распространенные опухоли (Т3-Т4) лечат с использованием лучевой терапии в виде пред-и/или послеоперационного воздействия с целью создания более благоприятных условий для радикального хирургического вмешательства и уменьшения числа рецидивов. В настоящее время наиболее обоснованным является послеоперационная лучевая терапия, позволяющая, не увеличивая числа послеоперационных осложнений, существенно снизить частоту развития местных рецидивов. Тем не менее проведение предоперационной лучевой терапии может быть обосновано при местно-распространенных опухолях на грани резектабельности или несмещаемых метастазах в лимфатических узлах (СОД 46-50 Гр, РОД 2 Гр). Кроме того, предоперационную лучевую терапию можно проводить у соматически ослабленных больных с резектабельными опухолями, используя этот период для общеукрепляющего лечения и подготовки к операции.

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

Показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии являются:

опухоли Т3-Т4;

наличие резидуальной опухоли;

периневральная/лимфатическая /сосудистая инвазия;

шейная лимфодиссекция по поводу множественных 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 стандартых ситуациях используется в послеоперационном периоде при морфологическом подтверждении наличия опухоли в крае отсечения (если невозможна реоперация), а также наличии периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии, после лимфодиссекции по поводу множественных регионарных метастазов (N2, N3).

Показанием к его применению в предоперационном периоде у больных с резектабельными опухолями являются местно-распространенные опухоли или несмещаемые 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 терапия 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 T3-T4 может использоваться дистанционная лучевая терапия в СОД 66-70 Гр (РОД 2 Гр). или сочетанная лучевая терапия (при отказе от хирургического вмешательства или высоком хирургическом риске). На первом этапе проводится телегаммaтерапия или электронотерапия в СОД 40-50 Гр (РОД 2 Гр). Облучению подвергаются первичный опухолевый очаг и регионарные лимфатические узлы (I-III уровень). При наличии метастазов облучаются все лимфатические узлы шеи пораженного коллектора и I-III уровень контрлатерального

интактного коллектора. Вторым этапом проводится 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 узы 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 66-70Гр (РОД 2 Гр) ± превентивное облучение лимфатических узлов шеи в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр).

16.3.1.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 40-50Гр (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 выполняется вмешательство в сроки 3-6 недель после окончания облучения).

16.3.2. III–IVстадии (T3-4N0M0, любая TN1-3M0) резектабельные.

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

при N0 – одно- или двухсторонняя селективная лимфодиссекции;

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

при N2c – двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция;

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

при любом T 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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. Основным методом лечения рака языка является комбинированный. В стандартных ситуациях хирургическое вмешательство выполняется на первом этапе. Послеоперационное облучение начинают сразу после заживления раны.

Проведение предоперационной лучевой терапии (СОД 46-50 Гр, РОД 2 Гр) при резектабельных опухолях не является оптимальной тактикой, но может быть использовано в ряде случаев у 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 (Т1 и Т2) могут быть излечены путем широкого хирургического иссечения или при помощи лучевой терапии. Хирургический метод может использоваться при ограниченных поверхностных опухолях передних отделов полости рта или при вторичном поражении кости небольшой по размерам опухолью слизистой оболочки. При распространенном опухолевом процессе (Т3-Т4) проводится комбинированное лечение (операция + лучевая терапия). Показания к предоперационной лучевой терапии ограничены (см. рак языка).

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

18.1. Хирургический метод.

При иссечении рака дна полости рта Т1 и Т2 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 лечения 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.

Внутритканевая 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 адъювантного 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 двухсторонняя селективная шейная лимфодиссекция (уровень I, II, III и верхняя часть V) или 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне

проведения лучевой терапии на 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 (T3N0M0) резектабельная.

Хирургическое удаление опухоли + односторонняя или двухсторонняя 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на первичную опухоль и область регионарных лимфатических узлов в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр).

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

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

интервалы между курсами 3-4 недели.

20.2. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день,

интервалы между курсами 4 недели.

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

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 облучения шеи).

ГЛАВА 3.2
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ (С07-С08)

Опухоли слюнных желез могут развиваться в больших слюнных железах (околоушная, подчелюстная, и подъязычная) и малых слюнных железах (слизистая оболочка полости рта, нёбо, 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 желёз наиболее часто развиваются на нёбе. 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 желёз.

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей слюнных желез практически не изменилось: в год заболевает 70-75 человек.

В 2005 г. в Республике Беларусь выявлено 72 новых случая заболевания раком слюнных желез: 44 – среди мужчин и 28 – среди женщин. Из вновь выявленных больных у 10 пациентов (13,9%) была установлена I стадия заболевания, у 25(34,7%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком слюнных желез для всего населения составил 0,7‰, для мужчин – 1,0‰, для женщин – 0,5‰.

Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,5‰, 0,8‰, 0,3‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 42 больных (30 мужчин и 12 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,4‰, 0,7‰ – у мужчин и 0,2‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,3‰, 0,5‰, 0,1‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 26,7%, у мужчин – 34,6%, у женщин – 14,7%. Соотношение смертности и заболеваемости раком слюнных желез выглядело следующим образом: 0,58 – среди всего населения, 0,68 – у мужчин, 0,43 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 576 больных (239 мужчин и 337 женщин). Болезненность в целом по республике составила 5,9‰, 5,2‰ – у мужчин и 6,5‰ – у женщин.

23. Гистологическая классификация.

Наиболее частыми морфологическими формами злокачественных опухолей слюнных желез являются: мукоэпидермоидный рак, ацинозноклеточная опухоль, аденокистозная карцинома (цилиндрома) и аденокарцинома.

24. TNM классификация.

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.

TO – 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.

24.5. Группировка по стадиям (таблица 8).

Таблица 8

I стадия	T1 NO M0		IV A стадия	
II стадия	T2 NO M0			
III стадия	T3 NO M0			T1 N2 M0
	T3 NO 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		IV B	T4 b любая N M0
				Любая T N3 M0
			IV C	Любая T любая N M1

24.6. Обобщающая таблица (таблица 9).

Таблица 9

T1	< 2см
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 < 3см
N2a	одиночный метастаз на стороне поражения >3 до 6 см
N2b	метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения < 6см
N2c	метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны > 6 см
N3	метастазы в лимфатических узлах > 6 см

32. 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 не определяемых 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 рентгенотомография и/или МРТ (толщина срезов 2-4 мм) области локализации опухоли (при отсутствии возможности - УЗИ) + компьютерная рентгенотомография 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 рентгенотомография грудной клетки (толщина срезов не менее 4 мм);

ЭКГ ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

32.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

33. Общие принципы лечения.

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

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

Химиотерапия и химиолучевое лечение могут быть использованы в отдельных группах 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.

33.1. 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 низкозлокачественных опухолях околоушной слюнной железы Т1-Т2 (низкозлокачественная 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.

33.1.1. Сохранение лицевого нерва.

До операции должно быть четко выяснено функциональное состояние нерва, поскольку частичный или полный паралич может быть обусловлен инвазией опухоли. При нервсохраняющей 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 проведения нервсохраняющих операций с последующим курсом лучевой терапии.

33.2. Лучевая терапия.

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

После удаления опухолей глубокой доли, распространяющихся на парафренгиальное пространство, облучение проводиться 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 узы СОД 50 Гр.

При лучевом лечении по радикальной программе на первичный опухолевый очаг и метастастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 70 Гр, на неизмененные 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.

33.3. Лечение в зависимости от стадии.

33.3.1. I-II стадия (низкозлокачественные опухоли).

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

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

33.3.3. III - IVстадии (резектабельные).

33.3.3.1. 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.

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

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

33.4. Лечение нерезектабельных опухолей:

33.4.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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).

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

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

33.5. Схемы химиотерапии:

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

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

интервалы между курсами 3-4 недели.

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

цисплатин 40 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

интервалы между курсами 3-4 недели;

33.5.3. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем

карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день,

интервалы между курсами 3-4 недели.

33.6. 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 ренгенотомографии 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50-60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр).

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

33.7. 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.

34. 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 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.

35. 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 рентгенотомография 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 нёбным дужкам, валикообразным сосочкам языка, по границе мягкого и твердого нёба. Верхней границей ротоглотки является горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твердого неба, нижней – горизонтальная плоскость, расположенная на уровне высшей точки свободного края надгортанника.

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

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

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей ротоглотки

увеличилось с 204 в 1996 г. до 292 – в 2005 году (в 1,4 раза). Из вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2005 г. 271 случай пришелся на мужское население, 21 – на женское. Из числа вновь выявленных больных у 23 пациентов (8,0%) была установлена I стадия заболевания, у 57(19,7%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями ротоглотки для всего населения республики составил 3,0%$_{000}$, для мужчин – 5,9%$_{000}$, для женщин – 0,4%$_{000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – 2,2%$_{000}$, 4,6%$_{000}$, 0,3%$_{000}$ соответственно. В течение года умерло 205 больных (196 мужчин и 9 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 2,1%$_{000}$, 4,3%$_{000}$ – у мужчин и 0,2%$_{000}$ – у женщин, а стандартизованный – 1,5%$_{000}$, 3,5%$_{000}$, 0,1%$_{000}$ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 53,3%, у мужчин – 56,3%, у женщин – 16,3%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,70 – среди всего населения, 0,72– у мужчин, 0,43 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 673 больных (557 мужчин и 116 женщин). Болезненность в целом по республике составила 6,8%$_{000}$, 12,2%$_{000}$ – у мужчин и 2,2%$_{000}$ – у женщин.

36. Гистологическая классификация.

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

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

37. TNM классификация.

37.1. Анатомические области и части.

37.1.1. Передняя стенка (язычно-надгортанная область):

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

валлекула (C10.0).

37.1.2. Боковая стенка (C10.2):

миндалина (C09.9);

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

язычно-миндаликовая борозда (C09.1).

37.1.3. Задняя стенка (С10.3).

37.1.4. Верхняя стенка:

нижняя поверхность мягкого неба (С05.1);

язычок (С05.2).

37.2. Т – первичная опухоль.

Т1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

Т2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

Т3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении.

Т4а – опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную пластинку крыловидного отростка основной кости, нижнюю челюсть, твердое нёбо, гортань.

Т4b – опухоль распространяется на: крыловидные мышцы, крыловидные отростки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

37.3. 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.

37.4. М – отдаленные метастазы.

МХ – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

М0 – нет признаков отдаленных метастазов.

М1 – имеются отдаленные метастазы.

37.5. Группировка по стадиям (таблица 10).

Таблица 10

I стадия	T1 NO M0	IV A стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 NO M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 NO M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IV B	T4 b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IV C	Любая T любая N M1

38. 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 рентгенотомография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

ортопантомография (для оценки состояния зубов);

компьютерная рентгенотомография с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ (рекомендуется);

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

38.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

39. Общие принципы лечения.

39.1. Рак нёбных миндалин.

Рак нёбных миндалин хорошо поддается облучению и химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия включает объем тканей от твердого неба до подъязычной кости и сзади до средины тел позвонков (90-95%-я 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.

39.2. Рак корня языка и валлекул.

Ранние стадии рака корня языка и валлекул можно одинаково эффективно лечить лучевой терапией, химиолучевым и комбинированным методом. Однако химиолучевая и лучевая терапия приводит к меньшим функциональным нарушениям. Дистанционная лучевая терапия проводится на корень и заднюю треть тела языка, подчелюстные и шейные лимфатические узлы. 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 неоадъювантной полихимиотерапии или одновременной химиолучевой терапии.

При выполнении хирургического вмешательства на первом этапе лечения в послеоперационном периоде проводится лучевая или одновременная химиолучевая терапия (в зависимости от наличия прогностически неблагоприятных факторов).

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.

39.3. Рак задней стенки глотки и мягкого нёба.

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

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

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

40. Лечение рака ротоглотки в зависимости от стадии заболевания.

40.1. T1-2 N0-1 M0.

40.1.1. 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 изоэкв. 70 Гр.

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

40.1.2. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией (только для T1-T2, N1):

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

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

40.1.3. Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двухсторонняя 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

40.2. T3-4 N0M0.

40.2.1. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

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

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

40.2.2 Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двухсторонняя 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне 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.

40.2.3. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

40.2.3.1. Схема неоадъювантной химиотерапии:

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

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

3 курса с интервалом в 3-4 недели.

40.2.3.2. Одновременное химиолучевое лечение:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне 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.

40.3. T3-4 N1-3 M0, любое T N2-3 M0.

40.3.1. Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией:

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

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.

40.3.2. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

40.3.2.1. Схема неоадъювантной химиотерапии:

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

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

3 курса с интервалом в 3-4 недели.

40.3.2.2. Одновременное химиолучевое лечение:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне дистанционной лучевой терапии в СОД 70Гр (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.

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

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

При N2c выполняется двустороння 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне дистанционной лучевой терапии в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на ложе удаленной опухоли и область регионарных лимфатических коллекторов в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр).

41. Наблюдение, сроки и объем обследования.

41.1. Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

первый год – каждые 1-3 мес.;

второй год – каждые 2-4 мес.;

с третьего по пятый год – каждые 4-6 мес.;

после пяти лет – каждые 6-12 мес.

41.2. Методы обследования:

пальпация подчелюстной области и шеи,

орофарингоскопия,

передняя и задняя риноскопия,

(при подозрении на наличие непальпируемых метастазов – УЗИ шеи),

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб),

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (каждые 6-12 мес.),

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

ГЛАВА 4.2
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НОСОГЛОТКИ (С11)

Носоглотка – верхняя часть глотки, располагающаяся ниже основания черепа позади полости носа. Границей со средним отделом (ротоглоткой) является условная горизонтальная линия, проходящая по твёрдому нёбу. 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 нёба.

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 является первым клиническим проявлением рака носоглотки.

За последние три года злокачественными опухолями носоглотки в Республике Беларусь заболевало 25-35 человек ежегодно.

Из вновь заболевших злокачественными новообразованиями этой локализации в 2005 г. (31 больной) 22 случая пришлось на мужское население, 9 – на женское. Из числа вновь выявленных больных у 2 пациентов (6,5%) была установлена I стадия заболевания, у 4(12,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями носоглотки для всего населения республики составил 0,3‰, для мужчин – 0,5‰, для женщин – 0,2‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,2‰, 0,4‰, 0,1‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 23 больных (20 мужчин и 3 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,2‰, 0,4‰ – у мужчин и 0,1‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,2‰, 0,4‰, менее 0,1‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 16,7%, у мужчин – 26,7%. Одногодичная летальность среди женщин не рассчитывалась, так в течение года с момента установления диагноза не умерла ни одна пациентка. Соотношение смертности и заболеваемости раком носоглотки выглядело следующим образом: 0,74 – среди всего населения, 0,91 – у мужчин, 0,33 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 229 больных (133 мужчины и 96 женщин). Болезненность в целом

по республике составила 2,3‰, 2,9‰ – у мужчин и 1,8‰ – у женщин.

42. Гистологическая классификация (таблица 11).

Таблица 11

Классификация ВОЗ	Ранее используемая терминология
Тип1: Плоскоклеточная карцинома	Плоскоклеточная карцинома
Тип 2: Неороговевающая карцинома: без лимфоидной стромы с лимфоидной стромой	Переходно-клеточная карцинома Промежуточно-клеточная карцинома Лимфоэпителиальная карцинома
Тип 3: Недифференцированная карцинома: без лимфоидной стромы с лимфоидной стромой	Анапластическая карцинома: светлоклеточная карцинома Лимфоэпителиальная карцинома (Шминке)

Представлены наиболее часто встречающиеся морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки.

43. TNM классификация.

43.1. Анатомические области и части носоглотки.

43.1.1. Задневерхняя стенка: от уровня линии соединения твердого и мягкого неба до основания черепа (С11.0, С11.1).

43.1.2. Боковая стенка, включая ямку Розенмюллера (С 11.2).

43.1.3. Нижняя стенка, представляющая собой заднюю поверхность мягкого нёба (С 11.3).

43.2. Т – первичная опухоль.

Т1 – опухоль в пределах носоглотки.

Т2 – опухоль распространяется в мягкие ткани верхней части ротоглотки и/или носовую ямку.

Т2а – без распространения в окологлоточные структуры.

Т2b – с распространением в окологлоточные структуры.

Т3 – опухоль распространяется в кость и/или параназальные структуры.

Т4 – опухоль распространяется в полость черепа с или без вовлечения черепных нервов, поражает подвисочную ямку, орбиту, гортаноглотку или жевательные мышцы.

43.3. N – регионарные лимфатические узлы.

N – 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.

43.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

43.5. Группировка по стадиям (таблица 12).

Таблица 12

I стадия	T1 NO M0	III стадия	T1 N2 M0
II A	T2a NO M0		T2a N2 M0
II B	T1 N1 M0		T2 b N2 M0
	T2 N1 M0		T3 N0 M0
	T2 a N1 M0		T3 N1 M0
	T2 b N0 M0		T3 N2 M0
	T2 b N1 M0		
IV A стадия	T4 N0 M0	IV B	Любая T N3 M0
	T4 N1 M0	IV C	Любая T любая N M1
	T4 N2 M1		

43.6. Обобщающая таблица (таблица 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

44. 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 нёба);

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 гадолиниумом от основания черепа, включая носоглотку до ключиц и/или компьютерная рентгенотомография с контрастированием;

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

44.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

45. Общие принципы лечения.

Лечение рака носоглотки лучевое и химиолучевое. Пациенты с T1N0M0 и T2aN0M0 могут быть излечены применением только лучевой терапии. В остальных случаях используется химиолучевое лечение. У отдельных групп больных целесообразна адъювантная химиотерапия.

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

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

45.1. Лучевая терапия.

Лучевая терапия в СОД 70-80 Гр (РОД 2 Гр) используется в качестве самостоятельного метода при лечении рака носоглотки T1N0M0 и T2aN0M0. 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 внутриполостной терапией (брахитерапией) до СОД экв. 80 Гр.

46. Лечение в зависимости от стадии.

46.1. I-IIA стадии (T1N0M0; T2aN0M0).

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.

46.2. IIB-IVA и B стадия (T1N1-3M0; T2в-T4N0-3M0).

Химиолучевая терапия + адъювантная химиотерапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии по радикальной программе. Первичный опухолевый очаг облучается в СОД 70Гр (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 адъювантной полихимиотерапии:

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

Интервал между курсами 4 недели.

При неполной регрессии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная диссекция.

46.3. IVC стадия (любая T любая NM1).

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

Лучевая терапия также может быть использована для лечения отдаленных метастазов.

47. Схемы химиотерапии.

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

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

интервал между курсами 4 недели.

47.2. Доксорубицин 40 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

винкристин 2 мг внутривенно струйно в 1-й день,

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скорость 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.

48. Лечение рецидива заболевания.

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

49. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

в течение второго года – каждые 2-4 месяца;

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

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

49.1. Методы обследования:

пальпаторное обследование шеи – при каждом посещении;

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

УЗИ шеи (при подозрении на наличие непальпируемых метастазов);

УЗИ или КТ печени выполняется у больных с высоким риском развития отдаленных метастазов (Т4 и/или N2-3) один раз в 6 мес.;

сканирование костей (при наличии жалоб);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – один раз в год (у больных с высоким риском легочных метастазов (Т4 и/или N2-3) один раз в 6 мес.);

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

ГЛАВА 4.3
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ГОРТАНОГЛОТКИ (С12, С13)

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

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

За последние десять лет количество ежегодно регистрируемых случаев злокачественных новообразований гортаноглотки в Беларуси увеличилось с 144 в 1996 г. до 195 – в 2005 г. (в 1,4 раза). Из вновь заболевших злокачественными опухолями этой локализации в 2005 г. 191 случай пришелся на мужское население, 4 – на женское. Из числа вновь выявленных больных у 6 пациентов (3,1%) была установлена I стадия заболевания, у 20(10,3%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями гортаноглотки для всего населения республики составил 2,0‰, для мужчин – 4,2‰, для женщин – 0,1‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 1,5‰, 3,3‰, менее 0,1‰ соответственно. В течение года умерло 128 больных раком гортаноглотки (все мужчины). Грубый интенсивный показатель смертности среди мужского населения составил 2,8‰ , а стандартизованный – 2,2‰, одногодичная летальность – 51,9%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,67. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 360 больных (351 мужчина и 9 женщин). Болезненность в целом по республике составила 3,7‰, 7,7‰ – у мужчин и 0,2‰ – у женщин.

50. TNM классификация.

50.1. Анатомические области и части гортаноглотки.

50.1.1. 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.

50.1.2. 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.

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

50.2. 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 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 медиастенальные структкры.

50.3. N – регионарные лимфатические узлы.

N – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

NO – 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.

50.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

50.5. Группировка по стадиям (таблица 14).

Таблица 14

I стадия	T1 NO M0	IV A стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 NO M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 NO M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IV B	T4 b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IV C	Любая T любая N M1

51. 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 рентгенотомография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

компьютерная рентгенотомография с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ (особенно рекомендуется у пациентов с регионарными метастазами);

эзофагоскопия;

гастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

51.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

52. Общие принципы лечения.

Ранние стадии рака гортаноглотки (T1N0-1, небольшие T2N0) могут быть излечены с помощью дистанционной лучевой терапии или хирургического метода. В большинстве случаев используется комбиированное лечение, в том числе с применением неоадъювантной 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) облучается II, III, IV,V, заглоточные лимфатические узлы и при распространении опухоли на пищевод – VI уровень).

53. Лечение рака гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания.

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

53.1.1. 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.

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

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

При наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов проводится послеоперационная химиотерапия одновременно с лучевой терапией:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне 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.

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

53.2.1. Два курса неоадъювантной химиотерапии:

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

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

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

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

53.2.1.2. 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне 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.

53.2.1.3. При регрессии первичного опухолевого очага более 50%: проводится еще один курс неоадъювантной химиотерапии:

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

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

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне дистанционной лучевой терапии СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарный лимфатические узлы.

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

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

Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр):

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).

53.2. IV стадия T4 любая N M0.

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

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

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

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

54. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

в течение второго года – каждые 2-4 месяца;

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

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

54.1. Методы 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 мес.),

уровень ТТГ каждые 6-12 мес. (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 Т1 и Т2 лимфогенные метастазы встречается крайне редко. Частота отдаленного метастазирования зависит от гистологической формы и локализации опухоли. В целом отдаленные метастазы наблюдаются у 10-25% 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 течение последних пяти лет злокачественными опухолями носа и придаточных пазух в Республике Беларусь заболевало 60–75 человек ежегодно. Среди вновь заболевших злокачественными опухолями этих локализаций в 2005 г. 39 мужчин и 25 женщин, всего заболело 64 человека. Из числа вновь выявленных больных у 3-х пациентов (4,7%) была установлена I стадия заболевания, у 11(17,2%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения составил 0,7‰, для мужчин – 0,9‰, для женщин – 0,5‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,4‰, 0,6‰, 0,2‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 40 больных (29 мужчин и 11 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,4‰, 0,6‰ – у мужчин и 0,2‰– у женщин, а стандартизованный – 0,3‰, 0,5‰, 0,1‰ сответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 44,6%, у мужчин – 43,8%, у женщин – 45,8%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,63 – среди всего населения, 0,74 – у мужчин, 0,44 – у женщин. На конец 2005 г. в

онкологических учреждениях республики состояло на учете 309 больных (158 мужчин и 151 женщина). Болезненность составила в целом 2,2‰, 3,4‰ – у мужчин и 2,9‰ – у женщин.

55. 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 опухолей.

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

56. TNM классификация.

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

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

56.1.1. Полость носа (C30.0):

перегородка;

дно;

боковая стенка;

преддверие.

56.1.2. Гайморова пазуха (C31.0).

56.1.3. Пазуха решетчатой кости (C31.1).

56.1.4. Лобная пазуха (C31.2).

56.1.5. Пазуха основной кости (C31.3).

56.2. T – первичная опухоль.

56.2.1. Гайморова пазуха.

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

T2 – опухоль, эрозирующая или разрушающая внутренние структуры, включая твердое нёбо и/или средний носовой ход.

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

56.2.2. 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 назоэтмоидального комплекса с или без инвазии кости.

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

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

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

56.3. 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.

56.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы

56.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

56.6. Гистопатологическая дифференцировка G.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

56.7. Группировка по стадиям (таблица 15).

Таблица 15

I стадия	T1 NO M0	IV A стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 NO M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 NO M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IV B	T4 b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IV C	Любая T любая N M1

56.8. Обобщающая таблица (таблица 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 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

57. Диагностические мероприятия:

тщательный сбор анамнеза;

передняя и задняя риноскопии, орофарингоскопия, ларингоскопия, риноантроскопия (при наличии оборудования);

пальпация мягких тканей щеки, верхней челюсти твердого неба;

пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (при подозрении на наличие клинически не определяемых метастазов – УЗИ шеи);

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

обзорная рентгенография придаточных пазух носа, при обнаружении затемнения полости, разрушения кости и др. проводится углубленное исследование:

компьютерная рентгенотомография 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).

57.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

58. Общие принципы лечения.

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

Противоопухолевые препараты используют при проведении одновременной химиолучевой терапии, а также при нерезектабельных

опухолях или отдаленных метастазах. Обычно используют цисплатин и его комбинацию с фторурацилом. При лечении эстезионейробластомы хороший эффект оказывает комбинация цисплатина с этопозидом.

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

58.1. 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.

58.2. Лучевая терапия .

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

При послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли и метастастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 60 Гр, на неизмененные 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 учётом 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 крылонёбной ямки. Расположение медиальной границы переднего поля обусловлено распространением опухоли в полость носа и по твёрдому нёбу. Если опухоль не прорастает в полость носа и не распространяется до средней линии твёрдого нёба,

медиальная граница проходит по средней линии. Зоны регионарного метастазирования шеи облучаются с передних или переднезадних полей.

59. Лечение опухолей верхнечелюстной пазухи в зависимости от стадии.

59.1. I-II стадии (T1, T2 N0M0).

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) и регионарные лимфатические узлы на стороне поражения в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр) или одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

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

при невозможности выполнить повторную операцию или наличии опухоли в крае отсечения после повторной операции проводится одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе опухоли в СОД 66-70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр);

при аденокистозной карциноме после полного удаления опухоли проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 66-70 Гр (РОД 2 Гр).

59.2. III-IV стадия (T3N0M0, резектабельная T4N0M0).

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 химиотерапию и лучевую терапию с последующим удалением резидуальной опухоли.

Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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).

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

Хирургическое удаление опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция (одно или двусторонняя) + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли и зону регионарных лимфатических узлов (при наличии опухоли в крае отсечения, периневральной инвазии или экстракапсулярном распространении метастазов в послеоперационном периоде проводится химиолучевое лечение:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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 одновременную химиотерапию и лучевую терапию (см. выше) с последующим удалением резидуальной опухоли + радикальная одно или двухсторонняя лимфодиссекция (по показаниям).

Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на 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).

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

Паллиативное лучевое или химиолучевое лечение.

60. 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).

61. Лечение опухолей решетчатого лабиринта.

61.1. T1-2

61.1.1. 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 химиотерапия и лучевая терапия:

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

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

61.2. Т3-4.

61.2.1. Резектабельные.

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

61.2.2. Нерезектабельные опухоли.

61.2.2.1. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия:

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

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

62. Лечение больных после нерадикального удаления опухолей решетчатого лабиринта (диагноз злокачественной опухоли установлен по данным послеоперационногогистологического исследования).

62.1. 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 или одновременной химиотерапии и лучевого лечения:

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

62.2. 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.

63. Наблюдение, сроки и объем обследования.

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

в течение второго года – каждые 2 – 4 месяца;

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

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

63.1. Объем обследования:

пальпаторное обследование шеи – при каждом посещении;

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

УЗИ шеи (при подозрении на наличие метастазов);

рентгенотомография придаточных пазух и основания черепа (предпочтительно - компьютерная рентгенотомография 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 метахронных 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 (вестибулярный) отделе, в 60%-65% в области голосовых связок (средний) и примерно в 5% в подсвязочном отделе. Более 50% больных с 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 Беларусь число вновь заболевших раком гортани практически не изменялось и составляло 570-640 случаев в год. В 2005 г. в Беларуси заболело раком гортани 573 человека, подавляющее число из них были мужчины – 555, и лишь 18 женщин. Из числа вновь выявленных больных у 100 пациентов (17,5%) была установлена I стадия заболевания, у 177(30,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком гортани для всего населения республики составил 5,8‰, для мужчин – 12,1‰, для женщин – 0,3‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 4,1‰, 9,5‰, 0,2‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 354 больных раком гортани (345 мужчин и 9 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике 3,6‰, 7,5‰ – у мужчин и 0,2‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,4‰ , 5,8‰, 0,1‰ соответственно. Одногодичная летальность всего населения была 30,4%, у мужчин – 31,1%, у женщин – 13,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком гортани выглядело следующим образом: 0,62 – среди всего населения, 0,62 – у мужчин, 0,50 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 3079 больных (2901 мужчина и 178 женщин). Болезненность в целом по республике составила 31,4‰, 63,3‰ – у мужчин и 3,4‰ – у женщин.

64. Гистологическая классификация.

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

65. TNM классификация.

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 (подбородочно-

язычную, подъязычно-язычную, небно-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 распространяется 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 (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-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 (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную, шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.

T4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство медиастенальные 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 G.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированные опухоли.

65.6. Резюме (таблица 17).

Таблица 17

	Надсвязочный отдел
T1	Поражен один участок, подвижность гортани нормальная
T2	Поражена слизистая более чем одной смежной части надсвязочного или голосового отдела или 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, в трахею, в мягкие ткани шеи: глубокие или наружные мышцы языка, подподъязычные мышцы, щитовидную железу, пищевод.
T4b	Прорастание опухоли в превертебральное пространство, в структуры средостения, в сонные артерии.
	Средний отдел
T1	Опухоль ограничена голосовой(ыми) складкой(ами), подвижность нормальная:

T1a T1b	одна складка; 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, в трахею, в 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, в трахею, в 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 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 (таблица 18).

Таблица 18

I стадия	T1 NO M0	IV A стадия	T1 N2 M0
II стадия	T2 NO M0		T2 N2 M0
III стадия	T3 NO M0		T3 N2 M0
	T1 N1 M0		T4a N0 M0
	T2 N1 M0		T4a N1 M0
	T3 N1 M0		T4a N2 M0
		IV B	T4 b любая N M0
			Любая T N3 M0
		IV C	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 рентгенотомография у пациентов с развившимися регионарными метастазами;

компьютерная рентгенотомография 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;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

67. Общие принципы лечения.

При опухолях среднего и надскладочного отделов гортани, соответствующих Т1-2, 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 Т3–4 лучевая терапия в качестве самостоятельного метода радикального лечения не применяется. Как правило, лучевая терапия используется в виде послеоперационного воздействия или в рамках одновременного химиотерапевтического и лучевого лечения, которое позволяет значительно повысить излеченность 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. Границы указанных полей проходят: верхняя – по краю нижней челюсти до сосцевидного отростка, нижняя – на уровне ключицы, передняя – на 0,5 см дорсальнее передней поверхности шеи, задняя – по краю трапециевидной 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 60Co (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 Т1 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 проводится 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, т.к. метастазы этой локализации (N1-2) часто хорошо поддаются лучевому и химиолучевому лечению. Поэтому лимфатические узлы шеи с обеих сторон следует включать в зону облучения гортани. При 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), т.к. 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 ларингэктомией. При распространении небольшой опухоли на переднюю комиссуру определенные преимущества имеет хирургический метод. Профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов при Т1-2 среднего отдела гортани не целесообразно.

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 (Т1–2 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 (Т3 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой

терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. 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 химиотерапия и лучевая терапия или лучевая терапия:

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

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

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

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

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и 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 60Гр (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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. 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 (ларингэктомия) + шейная лимфодиссекция (по показаниям);

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

при полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у 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 ларингэктомия с резекцией доли щитовидной железы на стороне поражения + одно или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция;

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

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

68.2. Послеоперационная одновременная химиотерапия и лучевая терапия.

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

69. Рак надсвязочного отдела.

При лечение 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 проводиться е 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 химиотерапия и лучевая терапия:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70Гр (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 химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой

терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр).

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

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70Гр (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 химиотерапия и лучевая терапия.

Послеоперационная одновременная химиотерапия 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

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 химиотерапия и лучевая терапия.

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

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

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

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов в СОД 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/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

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 химиотерапия и лучевая терапия:

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

70. Рак подскладочного отдела.

Рак подсвязочного отдела гортани характеризуется низкой чувствительностью к лучевому и лекарственному лечению. Поэтому при этих опухолях и, особенно их распространении на соседние анатомические части, лечение целесообразно начинать с радикального хирургического вмешательства. Удаление гортани производится с долей щитовидной железы на стороне локализации опухоли. В послеоперационном периоде проводится лучевое или одновременное химиотерапевтическое и лучевое лечение (выбор метода определяется наличием факторов риска и радикальностью хирургического вмешательства). При проведении послеоперационного лечения обязательно облучение области регионарных лимфатичсеких узлов, включая паратрахеальные.

71. Лечение рецидива заболевания.

Лечение местных и регионарных рецидивов преимущественно хирургическое: от обычных и расширенных резекций до расширенных ларингэктомий (при необходимости с пластикой). У пациентов, которым не проводиась 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 монохимиотерапия и комбинированная химиотерапия.

72. Схемы химиотерапии.

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

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

интервалы между курсами 3-4 недели.

72.2. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией, затем

карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день,

интервалы между курсами 4 недели.

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

73. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

в течение второго года – каждые 2-4 месяца;

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

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

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 мес.),

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

ГЛАВА 7
РАК ПИЩЕВОДА (С15)

В течение последних десяти лет число ежегодно регистрируемых в Беларуси случаев заболевания раком пищевода изменялось незначительно: с 1996 г. по 2005 г. число вновь заболевших увеличилось в 1,2 раза – с 338 до 415. Из вновь заболевших раком пищевода в 2005 г. 377 случаев пришлось на мужчин и 38 – на женщин. Из числа вновь выявленных больных у 14 пациентов (3,4%) была установлена I стадия заболевания, у 136(32,8%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком пищевода для всего населения республики составил 4,2‰, для мужчин – 8,2‰, для женщин – 0,7‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 2,9‰, 6,5‰, 0,3‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 333 больных раком пищевода (309 мужчин и 24 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом – 3,4‰, 6,7‰ – у мужчин и 0,5‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,3‰, 5,2‰, 0,2‰ соответственно. Одногодичная летальность всего населения была 65,9%, у мужчин – 66,1%, у женщин – 64,33. Соотношение смертности и заболеваемости раком пищевода выглядело следующим образом: 0,80 – среди всего населения, 0,82 – у мужчин, 0,63 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 560 больных раком пищевода (469 мужчин и 91 женщина). Болезненность составила в целом по республике 5,7‰, 10,2‰ – у мужчин и 1,7‰ – у женщин.

74. Гистологическая классификация.

Основной морфологической формой рака пищевода является плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) – 95%, в 5% случаев наблюдается аденокарцинома, в редких случаях – мелкоклеточный рак.

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

Путями метастазирования рака пищевода являются лимфогенный, гематогенный, имплантационный.

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

75. TNM классификация рака пищевода.

75.1. Анатомические области.

75.1.1. Шейный отдел пищевода (С15.0), распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (вырезка грудины), около 18 см от верхних резцов.

75.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (C15.1):

верхняя грудная часть (C15.3), распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 24 см от верхних резцов;

средняя грудная часть (C15.4), проксимальная половина пищевода – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 32 см от передних резцов;

нижняя грудная часть (C15.5), дистальная половина пищевода около 8 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода, C15.2) – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 40 см от передних резцов.

Примечание.

Карциномы желудка, локализованные в кардиальной части, могут вовлекать в процесс дистальную часть пищевода, так же, как и 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:

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

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.

75.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются:

75.2.1. Шейный отдел пищевода:

скаленные;

внутренние яремные;

верхние и нижние шейные;

шейные околопищеводные;

надключичные.

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

верхние околопищеводные (выше v. azygos);

бифуркационные;

нижние околопищеводные (ниже v. azygos);

медиастинальные;

перигастральные, исключая чревные.

Поражение чревных лимфоузлов трактуется как отдаленное метастазирование вне зависимости от локализации карциномы пищевода.

76. TNM клиническая классификация.

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 (carcinoma 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.

T4 – опухоль распространяется на соседние структуры средостения.

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 регионарных лимфатических узлов метастазами.

76.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

76.3.1. Критерий M1 подразделяется на M1a и M1b в зависимости от локализации опухоли в пищеводе.

76.3.1.1. Карциномы нижнегрудного отдела пищевода:

M1a – метастазы в чревных лимфоузлах.

M1b – другие отдаленные метастазы.

76.3.1.2. Карциномы среднегрудного отдела пищевода:

M1a – не применяется.

M1b – нерегионарные лимфатические узлы и/или отдаленные метастазы.

76.3.1.3. Карциномы верхнегрудного отдела пищевода:

M1a – метастазы в шейных лимфоузлах.

M1b – другие отдаленные метастазы.

Примечание.

Для грудного отдела пищевода, включая верхнегрудной отдел, шейные лимфатические узлы не являются регионарными (M1a). Для шейного отдела пищевода регионарными считаются только шейные

лимфатические узлы (N1), метастазы в медиастинальных и брюшных лимфоузлах расцениваются как отдаленные (M1).

77**. pTNM патогистологическая классификация.**

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

pN0 – гистологическое исследование лимфатических узлов средостения обычно включает 6 и более узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 6 – случай классифицируется как pN0.

78. Группировка рака пищевода по стадиям (таблица 19).

Таблица 19

Стадия 0	Tis N0 M0
Стадия I	T1 N0 M0
Стадия IIA	T2 N0 M0 T3 N0 M0
Стадия IIB	T1 N1 M0 T2 N1 M0
Стадия III	T3 N1 M0 T4 любая N M0
Стадия IV	любая T любая N M1
Стадия IVA	любая T любая N M1a
Стадия IVB	любая T любая N M1b

78.1. Дескрипторы TNM (обобщающая таблица) (таблица 20).

Таблица 20

Пищевод	
T1	Собственно слизистая оболочка и подслизистый слой
T2	Мышечный слой
T3	Адвентиция
T4	Прилегающие соседние структуры средостения
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
M1	Отдаленные метастазы
	Рак нижнегрудного отдела пищевода
M1a	Метастазы в чревных лимфоузлах
M1b	Другие отдаленные метастазы
	Рак верхнегрудного отдела пищевода
M1a	Метастазы в шейных лимфоузлах
M1b	Другие отдаленные метастазы
	Рак среднегрудного отдела пищевода
M1b	Отдаленные метастазы, включая в нерегионарных лимфоузлах

79. Диагностические мероприятия.

79.1. Стандартное обследование больного раком пищевода включает:

физикальное обследование;

лабораторные исследования: группа крови, резус-фактор, сероreакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, глюкоза, электролиты- K, Na, Ca, Cl), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);

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 органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости;

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, торакоскопия, медиастиноскопия, лапароскопия, биопсия надключичных лимфоузлов, колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости и головного мозга, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение диагностической торакотомии.

80. Общие принципы лечения.

Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с двухзональной 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.

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).

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

Паллиативные операции (наложение гастростомы) 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.

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.

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

субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом;

экстирпацию пищевода торакоабдоминоцервикальным доступом с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой с анастомозом на шее.

При поражении внутригрудного отдела пищевода показано выполнение двухзональной регионарной лимфодиссекции: удаление регионарных медиастинальных и абдоминальных 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;

рентгенологически определяемый медиастинит, пищеводно-бронхиальный или пищеводно-легочный свищ;

эндоскопически определяемое прорастание опухоли пищевода в трахею и главные бронхи;

нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающиеся органической неврологической симптоматикой;

острые тромбофлебиты 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.

Использование цисплатина и фторурацила в лечении больных раком пищевода считается наиболее эффективной схемой полихимиотерапии («золотой стандарт»):

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /день в виде внутривенной 24-часовой инфузии в 1-, 2-, 3-, 4-й дни.

Проводится 4 курса с интервалом 28 дней.

80.2.1. Возможно применение альтернирующего режима химиотерапии (схемы А и В).

80.2.1.1. Схема А:

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /день в виде внутривенной 24-часовой инфузии в 1-, 2-, 3-, 4-й дни.

80.2.1.2. Схема В:

винорельбин 30 мг/м ^{2} внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 5-й дни;

цисплатин 80 мг/м ^{2} внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Проводится 4 чередующихся (А-В-А-В) курса с интервалом 28 дней.

80.3. 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 2Гр (СОД 50 Гр) совместно с химиотерапией:

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

фторурацил 750-1000 мг/м^2 /день в виде внутривенной 24-часовой инфузии в 1-, 2-, 3-, 4-й дни.

Химиотерапия начинается в один день с лучевой терапией. В 1-й день лучевая терапия проводится после проведения постгидратации цисплатина. На время проведения сеанса лучевой терапии введение фторурацила прерывается.

После завершения химиолучевого лечения проводится четыре курса химиотерапии (согласно пункту 80.2).

80.4. 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 < 80г/л), лейкопения (лейкоциты < $2{,}0x10^9$/л), тромбоцитопения (Тр < $75x10^9$/л);

перенесенный инфаркт миокарда и инсульт (по решению консилиума);

психические расстройства в период обострения;

некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее.

80.5. Противопоказания к брахитерапии:

протяженность опухоли по пищеводу более 10 см;

наличие отдаленных метастазов;

прорастание опухолью всех слоев трахеи и главных бронхов.

Дистанционная лучевая терапия в качестве паллиативного метода лечения проводится непрерывным либо расщепленным курсом. При проведении непрерывного курса лучевой терапии используется РОД 1,8 Гр с подведением СОД 68,4 Гр, либо РОД 2 Гр СОД составляет 64 Гр.

Возможно проведение расщепленного курса лучевой терапии в режиме динамического фракционирования: на 1-м этапе подводится РОД 4 Гр до СОД 20-28 Гр, затем после 2-3-х недельного перерыва проводится 2-й этап лучевой терапии в РОД 2Гр СОД 30-40 Гр. При использовании РОД 4 Гр желательно делить ее на 2 фракции по 2 Гр каждая, подводимые с интервалом в 6 часов. При традиционном фракционировании (РОД 1,8-2 Гр) показано использование сенсибилизирующих доз цисплатина 30 мг 1 раз в неделю.

Планируемый объем облучения включает первичную опухоль плюс 5 см нормальных тканей вверх и вниз от границ опухоли и по 2 см латерально. Регионарные лимфатические узлы облучаются в той же дозе, что и опухоль.

При локализации опухоли в шейном отделе облучению подвергают шейный отдел пищевода и его верхнегрудную часть и все прилежащие лимфатические узлы. Надключичные и верхние медиастинальные

лимфатические узлы облучаются в случае выявления их метастатического поражения.

При локализации опухоли в верхне- и/или среднегрудном частях пищевода облучению подвергают весь внутригрудной отдел пищевода и регионарные лимфатические узлы.

При локализации опухоли в нижнегрудной части облучению подвергают весь внутригрудной отдел пищевода, регионарные лимфатические узлы, включая перигастральные.

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

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

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

81. Наблюдение, сроки и объем обследования.

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

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 и выполняются дополнительные исследования: эндоскопия, компьютерная томография, биопсия периферических лимфоузлов, радиоизотопное исследование.

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

Таблица 21

Стадии	Стандарт
Шейный отдел пищевода	
0, I, IIA	Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой цервикоабдоминотрансхиатальным доступом с анастомозом на шее, шейная лимфодиссекция Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия
IIB, III	Химиолучевое лечение

	Лучевая терапия Полихимиотерапия
Верхнегрудной отдел пищевода	
0, I, IIA, IIB, III	Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой торакоабдоминоцервикальным доступом с анастомозом на шее, обязательное выполнение абдоминомедиастинальной лимфодиссекции
Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода	
0, I, IIA, IIB, III	Субтотальная резекция пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом, обязательное выполнение абдоминомедиастинальной лимфодиссекции.
Для всех отделов пищевода	
IV, IVA, IVB	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия Эндоскопическая установка стентов. Наложение гастростомы
Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к оперативному лечению для всех отделов пищевода	
0 – III	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия

ГЛАВА 8
РАК ЖЕЛУДКА (С16)

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

К наиболее прогностически неблагоприятным факторам большинство авторов относят прорастание опухолью 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 опухолью 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% больных 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 – до 68-80%.

За последние десять в Республике Беларусь наблюдалось постепенное снижение ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком желудка с 3916 в 1996 г. до 3435 в 2005 г. Из вновь заболевших раком этой локализации в 2005 году 2018 случаев было зарегистрировано среди мужчин и 1417 – среди женщин, у 458 пациентов (13,3%) была установлена I стадия заболевания, у 975(28,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком желудка для всего населения республики составил 35,1%$_{000}$, для мужчин – 44,0%$_{000,}$ для женщин – 27,2%$_{000.}$ Стандартизованные показатели заболеваемости – 21,3%$_{000}$, 33,6%$_{000}$, 13,4%$_{000}$ соответственно. В течение 2005 г. умерло 2527 больных раком желудка (1508 мужчин и 1019 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 25,8%$_{000}$, 32,9%$_{000}$ – у мужчин и 19,5%$_{000}$ – у женщин, а стандартизованный – 15,4%$_{000}$, 24,9%$_{000}$, 9,7%$_{000}$ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 53,2%, у мужчин –55,2%, у женщин – 50,5%. Соотношение смертности и заболеваемости раком желудка выглядело следующим образом: 0,74 – среди всего населения, 0,75 – у мужчин, 0,72 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 11670 больных раком желудка (6247 мужчин и 5423 женщины). Болезненность в

целом по республике составила 119,1‰, 136,3‰ – у мужчин и 103,9‰ – у женщин.

83. Гистологическая классификация.

83.1. К злокачественным эпителиальным опухолям желудка относятся:

83.1.1. Аденокарцинома – наиболее частая форма (95%):

папиллярная,

тубулярная,

муцинозная,

перстневидно-клеточный рак.

83.1.2. Железисто-плоскоклеточный рак.

Плоскоклеточнй рак.

Недифференцируемый рак.

Мелкоклеточный рак.

83.2. Макроскопически выделяют:

полиповидный рак (экзофитный) – в виде полипа;

блюдцеобразный рак (экзофитный); так как опухоль разрушается в центре, образуется форма блюдца – подрытые, большие края с кратером в центре;

язвенно-инфильтративный;

диффузно-инфильтративный (linitis plastica, пластический линит). При этой форме заболевания наблюдается распространенная опухолевая инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек.

84. Классификация TNM.

Последний пересмотр этой классификации состоялся в 2002 г. и она была одобрена всеми национальными комитетами по классификациям заболеваний.

84.1. Правила классификации.

Классификация применима только для рака желудка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

84.2. Анатомические области.

84.2.1. Кардиальный отдел (C16.0).

84.2.2. Дно (C16.1).

84.2.3. Тело (C16.2).

84.2.4. Антральный (C16.3) и пилорический (C16.4) отделы.

84.3. Регионарные лимфатические узлы (рисунок 2).

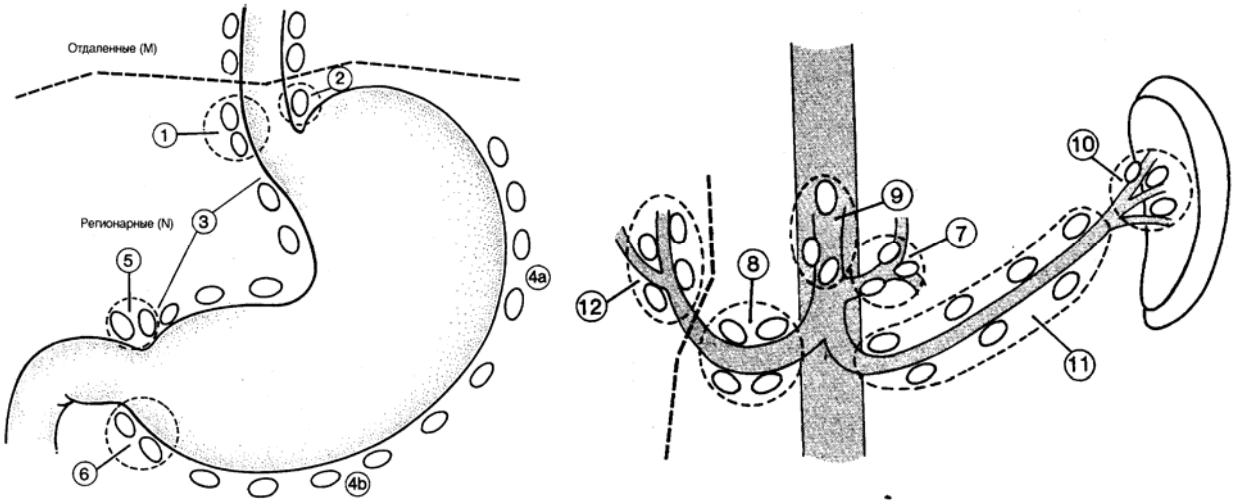


Рисунок 2. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами для желудка являются лимфатические узлы, расположенные вдоль малой (1,3,5) и 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). Поражение других внутрибрюшинных лимфатических узлов, таких как ретропанкреатические, мезентериальные и парааорталь-ные, классифицируются как отдаленные метастазы.

84.4. TNM клиническая классификация

84.4.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): внутриэпителиальная опухоль без поражения собственной пластинки слизистой оболочки. T1 – опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или субсерозную.

T2а – мышечную оболочку.

T2в – субсерозную оболочку.

T3 – опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры[*,**,***].

T4 – опухоль распространяется на соседние структуры[**,***].

[*] опухоль может прорастать мышечные слои стенки, вовлекая желудочно-толстокишечную или желудочно-печеночную связки, либо большой или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T2. Если имеется перфорация висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T3.

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

*** внутристеночное распространение на 12-перстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включая желудок.

84.4.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-6 лимфатических узлах.

N2 – метастазы в 7-15 лимфатических узлах.

N3 – метастазы более чем в 15 лимфатических узлах.

84.4.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

84.4.4. pTNM патогистологическая классификация.

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

Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 15 или более лимфатических узлов. В случае отсутствия в них метастазов классифицируется как pN0.

84.4.5. G – гистопатологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцируемый рак.

84.4.6. Группировка по стадиям (таблица 22).

Таблица 22

СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ IA	T1	N0	M0
СТАДИЯ IБ	T1	N1	M0
	T2a\в	N0	M0
СТАДИЯ II	T1	N2	M0
	T2a\в	N1	M0
	T3	N0	M0
СТАДИЯ III A	T2a\в	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0

СТАДИЯ IIIБ	T3	N2	M0
СТАДИЯ IV	T4	N1-2	M0
	T1-4	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1

84.4.6. Резюме (таблица 23).

Таблица 23

T1	Собственная пластинка слизистой оболочки, подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка, субсероза
T2a	Мышечная оболочка
T2b	субсероза
T3	Прорастает серозную оболочку
T4	Распространяется на соседние структуры
N1	От 1 до 6 узлов
N2	От 7 до 15 узлов
N3	Более 15 узлов

85. Диагностические мероприятия.

Фиброгастроскопия с биопсией опухоли и морфологическим исследованием биопсийного материала (при необходимости рентгенологическое исследование желудка).

УЗИ органов брюшной полости.

Рентгенологическое исследование легких.

Пальпация периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин.

Лабораторные исследования: группа крови, резус-фактор, сероreакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты - K, Na, Ca, Cl), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген).

По показаниям: фиброколоноскопия, лапароскопия, ирригоскопия, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, компьютерная томография.

86. Общие принципы лечения.

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

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

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

В настоящее время на основании работ JRSGC (1998 г.) детально описаны 16 групп регионарных лимфатических узлов, формирующих четыре последовательных (не в истинном понимании последовательности) этапа метастазирования от различных отделов желудка – N1 до N4.

Первый этап: перигастральные лимфоколлекторы, расположенные в связочном аппарате желудка и по ходу левой желудочной артерии.

Второй этап: лимфатические узлы по ходу артериальных стволов: общей печеночной артерии, чревного ствола, в воротах селезенки, по ходу селезеночной артерии.

Третий этап: лимфатические узлы гепатодуоденальной связки, ретропанкреатодуоденальные, корня брыжейки поперечно-ободочной кишки.

Четвертый этап: лимфатические узлы по ходу верхней брыжеечной артерии, парааортальные.

Следует отметить, что различным локализациям первичной опухоли в желудке соответствуют различные этапы метастазирования, что подтверждено проспективными исследованиями по выживаемости групп пациентов при поражении различных групп лимфатических узлов.

На основании классификации и с учетом исследований по результатам выживаемости (M. Sasako et al., 1995; T. Aiko et al., 1998) вовлечение лимфатических коллекторов N1-2 рассматривается как регионарное метастазирование, тогда как вовлечение N3-4 – как отдаленное метастазирование (M1 Lym).

Различные варианты лимфодиссекции нашли свое отражение в классификации объема операций: вариант лимфодиссекции определяется на основании последнего удаляемого этапа метастазирования.

86.1. Тип хирургического вмешательства на основании объема лимфодиссекции (таблица 24).

Таблица 24

Тип вмешательства	Объем лимфодиссекции			
	N^1	N^2	N^3	N^4
Стандартная гастрэктомия D1	+	???	-	-
Стандартная радикальная гастрэктомия (СРГ) D2	+	+	-	-
Расширенная радикальная гастрэктомия D3	+	+	+	-
Суперрасширенная радикальная гастрэктомия D4 (СРРГ)	+	+	+	+

Для определения радикальности и адекватности операции служит контроль на отсутствие опухолевых клеток по линии пересечения органов

(пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки), определяемое микроскопически.

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

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

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

При экзофитной опухоли линия резекции желудка в проксимальном направлении должна пролегать в 3-5 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. Дистальная субтотальная резекция желудка должна выполняться по методу Бильрот-II либо с впередиободочным гастроэнтероанастомозом с межкишечным соустьем по Брауну.

Спленэктомия выполняется при прорастании селезенки первичной опухолью или при наличии метастатического поражения лимфоузлов в воротах селезенки.

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

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, накладывают гастро- или еюностому. Возможно выполнение эндоскопической реканализации путем диатермокоагуляции опухоли.

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

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.

86.2. Лечение по стадиям.

86.2.1. Стадии 0, I А, I Б, II

Стандарт:

дистальная субтотальная резекция желудка;

гастрэктомия;

проксимальная субтотальная резекция (при наличии раннего рака в верхней трети желудка (T1) без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный участок пищевода).

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1. Роль расширенных лимфодиссекций (D2-D4) в повышении эффективности лечения рака желудка не доказана.

86.2.2. Стадии III А, III Б.

Стандарт:

дистальная субтотальная резекция желудка;

гастрэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1. Роль расширенных лимфодиссекций (D2-D4) в повышении эффективности лечения рака желудка в настоящее время не доказана.

86.2.3. Стадия IV.

Стандарт при T4N1-2M0, T1-4N3MO:

дистальная субтотальная резекция желудка;

гастрэктомия. При T4 с резекцией пораженных смежных органов и тканей оправданна адъювантная терапия;

химиотерапия.

86.2.4. Рецидив:

86.2.4.1. Операция (индивидуализированно):

различные по объему паллиативные оперативные вмешательства;

эндоскопическое разрушение опухоли;

постановка стентов.

86.2.4.2. Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

86.3. Схемы полихимиотерапии.

86.3.1. Кальция фолинат 300 мг/м^2 в вену в течение 10 мин.,

затем этопозид 120 мг/ м^2 в вену в течение 50 мин.,

затем фторурацил 500 мг/ м^2 в вену в течение 10 мин.

Препараты вводят в 1-й, 2-й и 3-й дни.

Интервал между курсами 3-4 недели.

86.3.2. Этопозид 120 мг/ м^2 в вену в течение 30-60 мин, 4-й, 5-й, 6-й дни (100 мг/ м^2 для больных старше 60 лет);

доксорубицин 20 мг/ м^2 в вену в течение 10-20 мин в 1-й и 7-й дни;

цисплатин 40 мг/ м^2 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.

87. Наблюдение, сроки и объем обследования.

87.1. Наблюдение:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

87.2. Объем наблюдения:

фиброгастроскопия;

УЗИ органов брюшной полости;

рентгенологическое исследование легких;

осмотр периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин;

общий анализ крови.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 9
РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (С18.0-С18.9)

В течение последних десяти лет число ежегодно выявляемых больных раком ободочной кишки в Беларуси увеличилось с 1526 в 1996 г. до 1924 в 2005 г. (в 1,3 раза). Из вновь заболевших злокачественными новообразованиями этой локализации в 2005 году было 878 мужчин и 1046 женщин, первая стадия заболевания была установлена у 143 пациентов (7,4%), у 907(47,1%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком ободочной кишки для всего населения республики составил 19,6‰, для мужчин – 19,2‰, для женщин – 20,0‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 11,8‰, 14,4‰, 10,4‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 1000 больных раком ободочной кишки (435 мужчин и 565 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 10,2‰, 9,5‰ – у мужчин и 10,8‰ – у женщин, а стандартизованный – 5,9‰, 7,2‰, 5,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 35,4%, у мужчин –35,2%, у женщин – 35,6%. Соотношение смертности и заболеваемости раком ободочной кишки выглядело следующим образом: 0,52 – среди всего населения, 0,50 – у мужчин, 0,54 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 8716 больных раком ободочной кишки (3604 мужчины и 5112 женщин). Болезненность в целом по республике составила 88,9‰, 78,6‰ – у мужчин и 98,0‰ – у женщин.

88. Гистологическая классификация.

Аденокарцинома – 90-95% всех злокачественных опухолей.

Слизистая аденокарцинома.

Перстневидно-клеточная карцинома.

Плоскоклеточная карцинома.

Железисто-плоскоклеточная карцинома.

Недифференцированная карцинома.

Неклассифицируемая карцинома.

89. Классификация TNM.

TNM клиническая классификация (6-е издание, 2002 год).

89.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): интра-эпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки.

T1 – опухоль инфильтрирует подслизистую основу.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку.

T3 – опухоль инфильтрирует подсерозную основу или ткани, прилежащие к неперитонизированным участкам ободочной кишки.

T4 – опухоль распространяется на другие органы или структуры и/или прорастает висцеральную брюшину.

Примечание: опухоль макроскопически прорастающая в другие органы или структуры классифицируются как T4. Однако, если инвазия в соседние органы и структуры микроскопически не подтверждена, опухоль классифицируется как pT3.

89.2. N – регионарные лимфатические узлы.

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

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах.

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

89.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

89.4. pTNM патоморфологическая классификация.

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

89.4.1. pN0 Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов. Если исследованные лимфоузлы без опухолевого роста, но их количество меньше, то категория N классифицируются как pN0.

89.5. Резюме.

T1 – подслизистая основа.

T2 – мышечная оболочка.

T3 – субсероза, неперитонизированная околокишечная ткань.

T4 – другие органы и структуры, висцеральная брюшина.

N1 – ≤ 3 регионарные лимфатические узлы.

N2 – >3 регионарные лимфатические узлы.

89.6. Группировка по стадиям (таблица 25).

Таблица 25

Стадия 0	TIS	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0

Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0
Стадия IIIC	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

90. Части ободочной кишки:

червеобразный отросток;

слепая кишка;

восходящая ободочная кишка;

печеночный изгиб ободочной кишки;

поперечная ободочная кишка;

селезеночный изгиб ободочной кишки;

нисходящая ободочная кишка;

сигмовидная ободочная кишка.

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

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

Для средней трети сигмовидной кишки регионарными лимфатическими узлами являются периколические узлы и лимфатические узлы, расположенные вдоль сигмовидных артерий.

Регионарными лимфатическими узлами для дистальной части ободочной сигмовидной кишки являются 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;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl);

опухолевые маркеры (РЭА);

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

91.2. ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки;

колоноскопия с биопсией опухоли, в случае стенозирующей опухоли повторно колоноскопия в послеоперационном периоде для осмотра проксимальных отделов толстой кишки;

рентгенологическое исследование легких;

ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства;

радиоизотопная ренография;

ирригоскопия (по показаниям);

компьютерная томография (магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости, забрюшинного пространства в случаях сомнения относительно резектабельности опухоли;

другие исследования (гастродуоденоскопия, лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) по показаниям.

92. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения рака ободочной кишки является хирургический.

Принципы радикальной операции:

дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли, чтобы при микроскопическом исследовании они не содержали опухолевых клеток;

вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

Объем и характер хирургического вмешательства зависят от ряда факторов, важнейшими из которых являются локализация опухоли, степень распространенности процесса, наличие или отсутствие осложнений основного заболевания.

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 небольших опухолях, локализующихся в средней части поперечной ободочной кишки,

возможна ее резекция. При расположении опухоли в средней и нижней части сигмовидной кишки показана её резекция.

При осложненном течении опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли и др.) может быть выполнена обструктивная резекция ободочной кишки с последующим возможным восстановлением непрерывности толстой кишки.

При распространении опухоли толстой кишки в прилежащие органы и ткани, показано проведение комбинированных операций, а при наличии одиночных и единичных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или отсроченное их удаление.

Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста:

в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки;

по окружности резецированного сегмента кишки (периферический клиренс).

При нерезектабельных опухолях толстой кишки и множественных метастазах в отдаленных органах по показаниям необходимо выполнение паллиативных операций (формирование обходных анастомозов, наложение колостом).

Послеоперационная адъювантная лучевая терапия показана при степени местного распространения колоректального рака, соответствующей Т4 (для рака ободочной кишки – распространение опухоли на стенки живота), через 2-3 недели после комбинированных операций. Проводят лучевую терапию разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50-60 Гр на зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками или клипсами интраоперационно.

Обоснованием необходимости применения химиотерапии при раке ободочной кишки служит тот факт, что в момент выполнения 25-30% хирургических вмешательств, клинически оцениваемых как радикальные, уже имеются субклинические метастазы.

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

93.1. 0 стадия.

Операция:

полипэктомия;

резекция.

Наблюдение.

93.2. I стадия

Операция (объем операции в зависимости от локализации опухоли).

Наблюдение.

93.3. II стадия.

Операция (объем операции в зависимости от локализации опухоли и распространенности опухолевого процесса).

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Наблюдение.

93.4. III стадия.

Операция (объем операции в зависимости от локализации опухоли и распространенности опухолевого процесса).

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Адъювантная химиотерапия после окончания лучевой терапии (через 2-3 недели).

Наблюдение.

93.4.1. Адъювантная химиотерапия.

93.4.1.1. Фторурацил в разовой дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат в разовой дозе 200 мг/м^2; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят 5-фторурацил. Начало первого курса через 28 дней после операции. Всего проводят 6 курсов.

93.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь дни 1-14, перерыв дни 15-21, всего 8 курсов.

93.5. IV стадия.

93.5.1. Операция (чаще паллиативная; при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов).

93.5.2. После комбинированных операций:

послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4);

адъювантная химиотерапия (при единичных метастазах в отдаленных органах);

наблюдение.

93.5.3. Системная химиотерапия.

93.5.3.1. Тегафур по 400-500 мг/м² внутрь 2 раза в сутки ежедневно до суммарной дозы 30-40 г,

интервал между курсами 3 недели.

93.5.3.2. Капецитабин по 1250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней,

интервал между курсами 1 неделя.

93.5.3.3. Кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-ой дни,

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

интервал между курсами 2 недели.

93.5.3.4. FOLFOX-4: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-ой дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

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

интервал между курсами 2 недели.

93.5.3.5. FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день,

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-ой дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер),

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

интервал между курсами 2 недели.

93.5.3.6. В лечение по любой из приведенных схем могут быть включены средства таргетной терапии (моноклональные антитела — ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального и эпидермального факторов роста — VEGF, EGFR).

93.5.4. Симптоматическое лечение.

94. Наблюдение, сроки и объем обследования.

94.1. Режим наблюдения:

первый- третий годы – 1 раз в 6 мес.;

четвертый-пятый годы – 1 раз в год.

94.2. Объем обследования:

физикальное;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый годы – 1 раз в год, если перед началом лечения уровень его был повышен);

ирригоскопия (по показаниям);

колоноскопия (через 1 год, далее 1 раз в 3 года);

рентгенологическое исследование легких 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства (первый-третий годы – 1 раз в 6 мес., четвертый-пятый годы – 1 раз в год);

другие методы исследования (компьютерная томография, лапароскопия, экскреторная урография и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и другие) 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 1,6 раза с 262 в 1996 г. до 418 в 2005 г. Из вновь заболевших в 2005 г. – 192 мужчины и 226 женщин, у 33 пациентов (7,9%) была установлена I стадия заболевания, у 193(46,2%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком ректосигмоидного соединения для всего населения республики составил 4,3‰, для мужчин – 4,2‰, для женщин – 4,3‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 2,5‰, 3,1‰, 2,2‰ соответственно. В течение года умерло 225 больных (95 мужчин и 130 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 2,3‰, 2,1‰ – у мужчин и 2,5‰ – у женщин, а стандартизованный – 1,4‰, 1,6‰, 1,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 31,0%, у мужчин – 28,2%, у женщин – 33,5%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,54 – среди всего населения, 0,49 – у мужчин, 0,58 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 1570 больных раком ректосигмоидного отдела толстой кишки (681 мужчина и 889 женщин). Болезненность в целом по республике составила 16,0‰, 14,9‰ – у мужчин и 17,0‰ – у женщин.

95. Гистологическая классификация.

Аденокарцинома – 90-95% всех злокачественных опухолей.

Слизистая аденокарцинома.

Перстневидно-клеточная карцинома.

Плоскоклеточная карцинома.

Железисто-плоскоклеточная карцинома.

Недифференцированная карцинома.

Неклассифицируемая карцинома.

96. Классификация TNM.

TNM клиническая классификация (6-е издание, 2002 год).

96.1. T– первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки.

T1 – опухоль инфильтрирует подслизистую основу.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку.

T3 – опухоль инфильтрирует подсерозную основу или ткани, прилежащие к неперитонизированным участкам ректосигмоидного соединения.

T4 – опухоль распространяется на другие органы или структуры и/или прорастает висцеральную брюшину.

Примечание: опухоль макроскопически прорастающая в другие органы или структуры классифицируются как T4. Однако, если инвазия в соседние органы и структуры микроскопически не подтверждена, опухоль классифицируется как pT3.

96.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются периколические, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижних сигмовидных, нижней мезентериальной и верхней прямокишечной артерий.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах.

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

96.3. M – отдаленные метастазы

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

96.4. pTNM патоморфологическая классификация.

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

96.4.1. pN0 Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов. Если исследованные лимфоузлы без опухолевого роста, но их количество меньше, то категория N классифицируются как pN0.

96.5. Резюме.

T1 – подслизистая основа.

T2 – мышечная оболочка.

T3 – субсероза, неперитонизированная околокишечная ткань.

T4 – другие органы и структуры, висцеральная брюшина.

N1 – ≤ 3 регионарные лимфатические узлы.

N2 – >3 регионарные лимфатические узлы.

96.6. Группировка по стадиям (таблица 26).

Таблица 26

Стадия 0	TIS	N0	M0
Стадия I	T1, T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0
Стадия IIIC	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

97. Диагностические мероприятия.

97.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl);

опухолевые маркеры (РЭА);

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

97.2. ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки;

колоноскопия с биопсией опухоли, в случае стенозирующей опухоли повторно колоноскопия в послеоперационном периоде для осмотра проксимальных отделов толстой кишки;

рентгенологическое исследование легких;

ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства;

радиоизотопная реноrафия;

ирригоскопия (по показаниям);

компьютерная томография (магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости, забрюшинного пространства в случаях сомнения относительно резектабельности опухоли;

другие исследования (гастродуоденоскопия, лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) по показаниям.

98. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения рака ректосигмоидного соединения является хирургический.

Принципы радикальной операции:

дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли, чтобы при микроскопическом исследовании они не содержали опухолевых клеток; расстояние от дистального края пересечения кишки до нижней границы опухоли должно быть не менее 5 см;

вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

Объем и характер хирургического вмешательства зависят от ряда факторов, важнейшими из которых являются степень распространенности процесса, а также наличие или отсутствие осложнений основного заболевания. При расположении опухоли в ректосигмоидном соединении показана его резекция.

Резекция ректосигмоидного соединения по Гартманну является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (чаще кишечной непроходимостью) и декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием больного.

При распространении опухоли ректосигмоидного соединения в прилежащие органы и ткани, показано проведение комбинированных операций, а при наличии одиночных и единичных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или отсроченное их удаление.

Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста:

в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки;

по окружности резецированного сегмента кишки (периферический клиренс).

При нерезектабельных опухолях ректосигмоидного соединения и множественных метастазах в отдаленных органах по показаниям необходимо формирование колостомы.

Послеоперационная адъювантная лучевая терапия показана при степени местного распространения рака ректосигмоидного соединения, соответствующей Т4 (распространение опухоли на органы и стенки таза), через 2-3 недели после комбинированных операций. Проводят лучевую терапию разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50-60 Гр на зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками или клипсами интраоперационно.

Обоснованием необходимости применения химиотерапии при раке ректосигмоидного соединения служит тот факт, что в момент выполнения 25-30% хирургических вмешательств, клинически оцениваемых как радикальные, уже имеются субклинические метастазы.

99. Схемы лечения больных раком ректосигмоидного соединения в зависимости от стадия заболевания.

99.1. 0 стадия

Операция:

полипэктомия;

резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

99.2. I стадия

Операция: резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

99.3. II стадия

Операция (объем операции в зависимости от распространенности опухолевого процесса).

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Наблюдение.

99.4. III стадия

Операция (объем операции в зависимости от локализации опухоли и распространенности опухолевого процесса).

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Адъювантная химиотерапия после окончания лучевой терапии (через 2-3 недели).

Наблюдение.

99.4.1. Адъювантная химиотерапия.

99.4.1.1. Фторурацил в разовой дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат в разовой дозе 200 мг/м^2; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят фторурацил. Начало первого курса через 28 дней после операции. Всего проводят 6 курсов.

99.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь дни 1-14, перерыв дни 15-21, всего 8 курсов.

99.5. IV стадия.

99.5.1. Операция (по показаниям – колостомия; при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов).

99.5.2. После комбинированных операций:

послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4);

адъювантная химиотерапия (при одиночных и единичных метастазах в отдаленных органах);

наблюдение.

99.5.3. Системная химиотерапия:

99.5.3.1. Тегафур по 400-500 мг/м² внутрь 2 раза в сутки ежедневно до суммарной дозы 30-40 г,

интервал между курсами 3 недели.

99.5.3.2. Капецитабин по 1250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней,

интервал между курсами 1 неделя.

99.5.3.3. Кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни;

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

интервал между курсами 2 недели.

99.5.3.4. FOLFOX-4: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

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

интервал между курсами 2 недели.

99.5.3.5. FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-хчасовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер);

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

интервал между курсами 2 недели.

99.5.3.6. В лечение по любой из приведенных схем могут быть включены средства таргетной терапии (моноклональные антитела – ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального и эпидермального факторов роста – VEGF, EGFR).

99.5.4. симптоматическое лечение.

100. Наблюдение, сроки и объем обследования.

100.1. Режим наблюдения:

первый- третий годы – 1 раз в 6 мес.;

четвертый-пятый годы – 1 раз в год.

100.2. Объем обследования:

физикальное;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый годы – 1 раз в год, если перед началом лечения уровень его был повышен);

ирригоскопия (по показаниям);

ректороманоскопия (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый годы – 1 раз в год);

колоноскопия (через 1 год, далее 1 раз в 3 года);

рентгенологическое исследование легких 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства (первый-третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый 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 (С20)

В течение последних десяти лет в Беларуси отмечались незначительные колебания числа ежегодно заболевающих раком прямой кишки от 1224 в 1997 г. до 1429 в 2001 г. В 2005 г. в республике раком прямой кишки заболело 1334 человека: 658 мужчин и 676 женщин. Из вновь выявленных больных у 172 пациентов (12,9%) была установлена I стадия заболевания, у 685(51,3%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком прямой кишки для всего населения республики составил 13,6‰, для мужчин – 14,4‰, для женщин – 13,0‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 8,1‰, 10,8‰, 6,6‰ соответственно. В течение года умерло 782 больных раком прямой кишки (401 мужчина и 381 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 8,0‰, 8,7‰ – у мужчин и 7,3‰ – у женщин, а стандартизованный – 4,5‰, 6,6‰, 3,6‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 30,3%, у мужчин – 31,4%, у женщин – 29,2%. Соотношение смертности и заболеваемости раком прямой кишки выглядело следующим образом: 0,59 – среди всего населения, 0,61 – у мужчин, 0,56 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 6558 больных раком прямой кишки (2929 мужчин и 3629 женщин). Болезненность в целом по республике составила 66,9‰, 63,9‰ – у мужчин и 69,6‰ – у женщин.

101. Гистологическая классификация.

Аденокарцинома – 90-95% всех злокачественных опухолей.

Слизистая аденокарцинома.

Перстневидно-клеточная карцинома.

Плоскоклеточная карцинома.

Железисто-плоскоклеточная карцинома.

Недифференцированная карцинома.

Неклассифицируемая карцинома.

102. Классификация TNM.

TNM клиническая классификация (6-е издание, 2002 год).

102.1. T– первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки.

T1 – опухоль инфильтрирует подслизистую основу.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку.

T3 – опухоль инфильтрирует подсерозную основу или параректальную клетчатку.

T4 – опухоль распространяется на другие органы или структуры и/или прорастает висцеральную брюшину.

Примечание: опухоль макроскопически прорастающая в другие органы или структуры классифицируются как T4. Однако, если инвазия в соседние органы и структуры микроскопически не подтверждена, опухоль классифицируется как pT3.

102.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются перикректальные, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, прямокишечных и внутренней подвздошной артерий.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах.

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

102.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

102.4. pTNM патоморфологическая классификация.

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

102.4.1. pN0 Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов. Если исследованные лимфоузлы без опухолевого роста, но их количество меньше, то категория N классифицируются как pN0.

102.5. Резюме.

T1 – подслизистая основа.

T2 – мышечная оболочка.

T3 – субсероза, неперитонизированная околокишечная ткань.

T4 – другие органы и структуры, висцеральная брюшина.

N1 – ≤ 3 регионарные лимфатические узлы.

N2 – >3 регионарные лимфатические узлы.

102.6. Группировка по стадиям (таблица 27).

Таблица 27

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

Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0
Стадия IIIC	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

103. Диагностические мероприятия.

103.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – K, Na, Cl);

опухолевые маркеры (РЭА);

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

103.2. ЭКГ;

коагулограмма (по показаниям);

пальцевое исследование прямой кишки;

ректороманоскопия с биопсией опухоли;

ирригоскопия или колоноскопия с биопсией опухоли, в случае стенозирующей опухоли повторно колоноскопия в послеоперационном периоде для осмотра проксимальных отделов толстой кишки;

рентгенологическое исследование легких;

ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;

трансректальное ультразвуковое исследование малого таза;

компьютерная томография (магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза в случаях сомнения относительно резектабельности опухоли;

другие исследования (гастродуоденоскопия, лапароскопия и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и т.д.) по показаниям.

104. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический.

Принципы радикальной операции:

дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли, чтобы при микроскопическом исследовании они не содержали опухолевых клеток; расстояние от дистального края пересечения кишки до нижней границы опухоли должно быть не менее 2 см;

вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

Объем и характер хирургического вмешательства зависят от ряда факторов, важнейшими из которых являются локализация опухоли, степень распространенности процесса, наличие или отсутствие осложнений основного заболевания, анатомические особенности дистального отдела толстой кишки.

Современным стандартом при раке прямой кишки является сфинктеросохраняющая операция с полным иссечением параректальной клетчатки – мезоректум до мышц тазового дна.

Чрезбрюшная резекция прямой кишки показана при расположении нижнего полюса опухоли в 7-8 см от анального кольца и проксимальнее.

Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал и формированием колоанального анастомоза показана при расположении нижнего полюса опухоли в 5-6 см от анального кольца.

При низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции показана экстирпация прямой кишки.

Резекция прямой кишки по Гартманну является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (чаще кишечной непроходимостью) и декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием больного.

При распространении опухоли прямой кишки в прилежащие органы и ткани, показано проведение комбинированных операций, а при наличии одиночных и единичных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или отсроченное их удаление.

Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста:

в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки;

по окружности резецированного сегмента кишки (периферический клиренс).

При нерезектабельных опухолях прямой кишки и множественных метастазах в отдаленных органах по показаниям необходимо формирование колостомы.

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.

Лучевую терапию проводят в предоперационном периоде с подведением к первичному очагу суммарной дозы 25 Гр концентрированным курсом с величиной дозы за фракцию 5 Гр, что по

радиобиологическому эффекту эквивалентно дозе 40 Гр в режиме классического фракционирования.

Послеоперационная адъювантная лучевая терапия показана при степени местного распространения ректального рака, соответствующей Т4 (распространение опухоли на органы и стенки таза), через 2-3 недели после комбинированных операций. Проводят лучевую терапию разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50-60 Гр на зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками или клипсами интраоперационно.

Обоснованием необходимости применения химиотерапии при раке прямой кишки служит тот факт, что в момент выполнения 25-30% хирургических вмешательств, клинически оцениваемых как радикальные, уже имеются субклинические метастазы.

105. Схема лечения больных раком прямой кишки в зависимости от стадии заболевания.

105.1. 0 стадия

Операция:

полипэктомия;

резекция прямой кишки;

трансанальное иссечение опухоли.

Наблюдение.

105.2. I стадия.

Операция:

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.

Наблюдение.

105.3. II стадия.

Предоперационная лучевая терапия.

Операция:

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.

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Наблюдение.

105.4. III стадия

Предоперационная лучевая терапия.

Операция:

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.

Послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4).

Адъювантная химиотерапия после окончания лучевой терапии (через 2-3 недели).

Наблюдение.

105.4.1. Адъювантная химиотерапия:

105.4.1.1. Фторурацил в разовой дозе 400 мг/м^2 + кальция фолинат в разовой дозе 200 мг/м^2; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней с интервалом в 4 недели. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят фторурацил. Начало первого курса через 28 дней после операции. Всего проводят 6 курсов.

105.4.1.2. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь дни 1-14, перерыв дни 15-21, всего 8 курсов.

105.5. IV стадия.

105.5.1. Операция (по показаниям – колостомия; при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов).

105.5.2. После комбинированных операций:

послеоперационная лучевая терапия (при степени местного распространения опухоли, соответствующей Т4);

адъювантная химиотерапия (при одиночных и единичных метастазах в отдаленных органах);

наблюдение.

105.5.3. Системная химиотерапия:

105.5.3.1. Тегафур по 400-500 мг/м² внутрь 2 раза в сутки ежедневно до суммарной дозы 30-40 г,

интервал между курсами 3 недели.

105.5.3.2. Капецитабин по 1250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней,

интервал между курсами 1 неделя.

105.5.3.3. Кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-ой дни,

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

интервал между курсами 2 недели.

105.5.3.4. FOLFOX-4: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер);

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

интервал между курсами 2 недели.

105.5.3.5. FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й день;

кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенная 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни (в 1-й день одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер);

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

интервал между курсами 2 недели.

105.5.3.6. В лечение по любой из приведенных схем могут быть включены средства таргетной терапии (моноклональные антитела – ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального и эпидермального факторов роста – VEGF, EGFR).

105.5.4. Симптоматическое лечение.

106. Стандартная методика предоперационной лучевой терапии.

Лучевая терапия проводится в статическом или ротационном режимах (+90^0 сзади) на гамма-терапевтических установках с зарядом ^{60}Co или тормозным излучением на ускорителях высоких энергий (15-20 МВ). 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.

Операцию проводят через 1-3 дня после окончания лучевой терапии.

106.1. Лучевое лечение

При местнораспространенном (Т4) нерезектабельном раке прямой кишки, обусловленным врастанием опухоли в кости и стенки таза, проводят дистанционную лучевую терапию РОД 2 Гр до СОД 50 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 польную методику (box-методика) на ускорителях тормозным излучением. По решению консилиума возможно проведение одновременного химиолучевого лечения на основании фторурацила. Через 2-3 недели консилиумом ведущих специалистов решается вопрос о резектабельности опухоли. При невозможности радикального удаления опухоли продолжают лучевую терапию до СОД изоэквивалентной 80-90 Гр.

Неоперируемые больные раком прямой кишки (отказ от операции, операция непереносима по функциональным показателям и т.д.) подлежат лучевой терапии по радикальной программе.

Дистанционную лучевую терапию проводят непрерывным курсом РОД 2 Гр до СОД 70 Гр или по расщепленному курсу в 2 этапа: 1-й этап – РОД 4 Гр до СОД 28 Гр (изоэквивалентно 40 Гр); через 2-3 недели – 2-ой этап РОД 2 Гр до СОД 30-40 Гр.

Возможно проведение сочетанной лучевой терапии в 2 этапа: 1-й этап – дистанционная лучевая терапия РОД 2 Гр до СОД 50 Гр; через 10-14 дней проводят 2-ой этап: внутрипросветная лучевая терапия РОД 3 Гр до СОД 15-21 Гр.

Доза на петли тонкой кишки не должна превышать СОД 45 Гр.

107. Наблюдение, сроки и объем обследования.

107.1. Режим наблюдения:

первый- третий годы – 1 раз в 6 мес.;

четвертый-пятый годы – 1 раз в год.

107.2. Объем обследования:

физикальное;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый годы – 1 раз в год, если перед началом лечения уровень его был повышен);

ирригоскопия (по показаниям);

ректороманоскопия (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый годы – 1 раз в год);

колоноскопия (через 1 год, далее 1 раз в 3 года);

рентгенологическое исследование легких 1 раз в год;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства (первый- третий годы – 1 раз в 6 мес, четвертый-пятый 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 12
РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА (С21)

За последние три года в Беларуси ежегодно регистрировалось около 30 случаев заболевания раком ануса и анального канала. В 2005 году раком этой локализации заболело 29 человек: 12 мужчин и 17 женщин. Из числа вновь выявленных больных у 3 пациентов (10,3%) была установлена I стадия заболевания, у 12(41,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости населения республики раком ануса и анального канала составил 0,3‰ во всех группах, а стандартизованный показатель заболеваемости – 0,2‰. В течение года умерло 16 больных (7 мужчин и 9 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил 0,2‰ во всех группах, а стандартизованный – 0,1‰. Одногодичная летальность для всего населения была 22,6%, у мужчин –30,0%, у женщин – 19,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком этой локализации выглядело следующим образом: 0,55 – среди всего населения, 0,58 – у мужчин, 0,53 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 213 больных (87 мужчин и 126 женщин). Болезненность в целом по республике составила 2,2‰, 1,9‰ – у мужчин и 2,4‰ – у женщин.

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 (аденокарцинома ректального типа, аденокарцинома анальных желез, аденокарцинома 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.

TNM клиническая классификация (6-е издание, 2002 год).

109.1. 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, больше чем 2 см, но не более чем 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера, прорастающая в соседний орган: влагалище, мочеиспускательный канал, мочевой пузырь (вовлечение только стенки прямой кишки, перириктальной кожи, подкожной клетчатки или мышечного сфинктера не классифицируется как T4).

109.2. N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки состояния региональных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастазы в перириктальных лимфоузлах;

N2 – метастазы во внутренних подвздошных и/или паховых лимфоузлах и/или на стороне поражения;

N3 – метастазы в перириктальных, паховых лимфоузлах и/или во внутренних подвздошных лимфоузлах и/или паховых лимфоузлах с обеих сторон.

109.4. M – отдаленные метастазы:

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отделенные метастазы.

109.5. p TNM патоморфологическая классификация.

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

pN0 – гистологически при перириктально-тазовой лимфаденэктомии должны быть исследованы 12 и более лимфоузлов.

При паховой лимфаденэктомии должны быть исследованы 6 и более лимфоузлов. Если исследованные лимфоузлы вне опухолевого роста, но их количество меньше, категории N классифицируется как pN0.

109.6. Группировка по стадиям (таблица 28).

Таблица 28

Стадия 0	TIS	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IIIB	T4	N1	M0
	Любая T	N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

110. Диагностические мероприятия.

110.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – K, Na, Cl);

опухолевые маркеры (РЭА);

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

110.2. ЭКГ;

рентгенологическое исследование легких;

пальцевое исследование прямой кишки;

ректоскопия (аноскопия) с биопсией опухоли;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, трансректальное, паховых областей;

компьютерная томография таза при необходимости (в случаях сомнения относительно стадирования опухолевого процесса);

ирригоскопия;

пункционная (или эксцизионная) биопсия паховых лимфоузлов (при подозрении на метастатическое их поражение);

изотопная ренография или экскреторная урография;

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 фторурацила. При наличии противопоказаний к проведению химиотерапии проводится лучевая терапия.

Хирургическое лечение применяется при лечении начальных форм рака анального канала, при наличии противопоказаний к химиолучевому лечению, а также в случаях рецидивов заболевания.

Лечение опухолей, соответствующих T2-4 N0-3 и T1 N1-3, начинают с трех курсов полихимиотерапии (цисплатин, фторурацил). В случае регрессии опухоли менее 50% после 2-х курсов дальнейшее лекарственное лечение нецелесообразно и показана лучевая терапия. После окончания 3-го курса химиотерапии через 10-20 дней больному необходимо провести полный курс лучевой терапии в СОД не менее 50 Гр. До начала лучевой терапии проводится контроль уровня гемоглобина и при необходимости его медикаментозная коррекция до нижней границы нормальных показателей.

При наличии резидуальной опухоли 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 – иссечение опухоли.

111.1. Химиотерапия.

Химиотерапия состоит из двух – либо трех идентичных курсов с трехнедельными перерывами между ними.

Каждый блок включает:

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

1–5-й дни: фторурацил в дозе 750 мг/м² /сут в виде внутривенной непрерывной 24-часовой инфузии.

111.2. Методика лучевого лечения.

Лучевая терапия проводится: I этап – облучение малого таза дистанционным методом до СОД 45-50 Гр и РОД 1,8 – 2 Гр, II этап – локальное облучение методом брахитерапии– СОД 15-21 Гр и РОД 3 Гр. Перерыв между этапами не должен быть более 3 недель.

Облучение малого таза проводится на ускорителях тормозным фотонным излучением энергией 15-18 МВ. Используются только многопольные методики облучения (3-х, 4-х и т.д.) обязательно с применением клиновидных фильтров. Верхняя граница полей – нижняя граница L5, нижняя граница определяется в зависимости от распространенности опухоли.

В объем облучения на первом этапе по данным КТ включаются GTV (опухоль на момент постановки диагноза) + 2см окружающих тканей и периректальные, внутренние подвздошные и пресакральные лимфатические узлы. При наличии неблагоприятных прогностических факторов (метастатическое поражение паховых лимфатических узлов или стадия T3, T4) дополнительно облучаются паховые лимфатические коллекторы до СОД не менее 50 Гр РОД 1,8-2 Гр.

Объем локального облучения должен включать GTV (опухоль на момент постановки диагноза) + 3см окружающих тканей.

На этапе симуляции условий облучения на всех этапах лучевой терапии обязательно контрастирование анального канала, прямой кишки (+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.

Операция – иссечение опухоли.

Наблюдение.

112.2. I стадия.

Операция – иссечение опухоли.

Наблюдение.

112.3. II стадия, III стадия.

Химиолучевое лечение.

Операция (при неэффективности химиолучевого лечения).

Наблюдение.

112.4. IV стадия.

Химиолучевое лечение, по показаниям – колостомия.

Симптоматическое лечение.

113. Наблюдение, сроки и объем обследования.

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно 1 раз в год.

113.1. Объем обследования:

физикальное;

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
РАК ПЕЧЕНИ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С22)

В течение последних пяти лет в Республике Беларусь ежегодно заболевало раком печени и внутрипеченочных желчных протоков от 310 до 350 человек. В 2005 г. зарегистрировано 342 новых случая заболевания раком этих локализаций: 212 – среди мужчин и 130 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 7 пациентов (2,0%) была усатановлена I стадия заболевания, у 54(15,8%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил 3,5‰, для мужчин – 4,6‰ , для женщин – 2,5‰ . Стандартизованные показатели заболеваемости – 2,2‰, 3,6‰, 1,3‰ соответственно. В течение 2005 г. умер 281 больной (174 мужчины и 107 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 2,9‰, 3,8‰ – у мужчин и 2,1‰ – у женщин, а стандартизованный – 1,8‰, 3,0‰, 1,0‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 75,2%, у мужчин – 77,8%, у женщин – 71,1%. Соотношение смертности и заболеваемости для всех групп населения (мужчины, женщины, оба пола) равнялось 0,82. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 330 больных (169 мужчин и 161 женщина). Болезненность в целом по республике составила 3,4‰, 3,7‰ – у мужчин и 3,1‰ – у женщин.

114. Гистологическая классификация.

Гепатоцеллюлярный рак.

Холангиоцеллюлярный рак.

Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак.

Гепатобластома.

Цистаденокарцинома желчных протоков печени.

Недифференцированный рак.

Плоскоклеточный рак.

115. Анатомические области.

115.1. Печень, состоящая из четырех долей: правой, левой, квадратной и хвостатой. В печени выделяют 8 сегментов. Сегментарная структура ее определяется внутренними билиоваскулярными разветвлениями.

115.2. Внутрипеченочные желчные протоки.

116. Классификация TNM (6-е издание, 2002 г.).

Классификация применима только к первичному раку печени и холангио целлюлярной карциноме печени (внутрипеченочные протоки). (При этом должно быть морфологическое подтверждение заболевания).

116.1. Определение распространения первичной опухоли (T)

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – солитарная опухоль без инвазии сосудов.

T2 – опухоль с любым из этих признаков:

солитарная опухоль с инвазией сосудов;

или множественные опухоли не более 5 см.

T3 – любой из следующих признаков:

множественные опухоли более 5 см;

опухоль, поражающая основную ветвь портальной или печеночной вены (вен).

T4 – опухоль(и) с прямой инвазией соседних органов, кроме желчного пузыря, или поражающая висцеральную брюшину.

116.2. Поражение регионарных лимфоузлов (N)

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

К регионарным лимфатическим узлам относят лимфоузлы ворот печени (расположенные в гепатодуоденальной связке), лимфоузлы вдоль нижней полой вены, вдоль печеночной артерии, вдоль воротной вены.

116.3. Отдаленные метастазы (M).

Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

116.4. pTNM – патологоанатомическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN_O – при гистологическом анализе материала, полученного при лимфаденэктомии, необходимо исследование не менее 3 лимфатических узлов.

116.5. G – гистопатологическая дифференцировка

G_X – степень дифференцировки не может быть установлена

G_1 – высокая степень дифференцировки

G_2 – средняя степень дифференцировки

G_3 – низкая степень дифференцировки

G_4 – недифференцированные опухоли

116.6. Группировка рака печени по стадиям (таблица 29).

Таблица 29

Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0

Стадия IIIA	T3N0M0
Стадия IIIB	T4N0M0
Стадия IIIC	любая TN1 M0
Стадия IV	любая T любая N M1

117. Диагностические мероприятия.

117.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, протеинограмма, электролиты – К, Na, Ca, Cl);

опухолевые маркеры (АФП, РЭА);

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

117.2. физикальное обследование;

ЭКГ;

рентгенологическое исследование легких;

фиброэзофагогастродуоденоскопия;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сосудов печени и нижней полой вены;

биопсия печени, цитологическое и гистологическое исследование материала.

По показаниям:

МРТ;

ангиографическое исследование печени;

ирригоскопия, колоноскопия;

гепатосцинтиграфия.

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса выполняется компьютерная томография органов грудной полости, лапароскопия, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение диагностической лапаротомии.

118. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение является основным методом лечения резектабельного рака печени.

С неоадъювантной целью для повышения абластичности операции,

уменьшения объема опухоли и улучшения условии резекции печени возможно проведение химиоэмболизации печеночных артерии (ХЭПА). В удаляемые отделы печени вводится суспензия доксорубицина (50-80 мг) в липиодоле и водорастворимом контрастном веществе и гемостатическая губка, а в остающиеся – только одна масляная суспензия химиопрепарата (до 1/ 3 от общего объема) без губки.

При отсутствии цирроза печени при I-IIIA стадии процесса выполняется стандартная анатомическая резекция печени в объеме лобэктомии, гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии, с лимфодиссекцией печеночно-двенадцатиперстной связки. Показано проведение интраоперационного УЗИ. Радикальной считается резекция в пределах здоровой ткани, не менее чем в 2 см от опухоли. При небольших единичных поверхностно расположенных опухолях возможно проведение сегментарных резекций печени.

Возможно комбинированное применение: резекция печени + радиочастотная аблация опухоли.

При циррозе печени (класс А по шкале Child-Pugh) операция возможна только в минимальном объеме (сегментэктомия, субсегментэктомия). При классе С цирроза резекция печени не выполняется.

При IIIB, IIIC стадии показана предварительная регионарная химиотерапия или ХЭПА.

Признаками нерезектабельности являются: массивное поражение печени (более 70%), билатеральное вовлечение сосудов ворот печени, декомпенсированный цирроз печени, метастазы по брюшине и отдаленные метастазы, инвазия в нижнюю полую вену.

119. Адъювантная терапия.

При III стадии показана адъювантная химиотерапия:

фторурацил 750-1000 мг/м^2/сутки внутривенно в виде непрерывной инфузии в 1-3 дни.

Проводится 4 курса с интервалом 3-4 недели.

120. Паллиативное лечение.

120.1. Лучевая терапия.

Облучение всей печени может использоваться с паллиативной целью у больных с нерезектабельной опухолью. При этом подведенная СОД не должна превышать 30 Гр из-за риска развития радиоиндуцированных осложнений со стороны печени. Лучевая терапия может проводиться в комбинации с химиотерапией или ХЭПА.

Возможно проведение 3D конформного облучения опухоли печени больным с очаговым поражением с подведением дозы до 60 Гр.

При размерах опухолевых узлов размером до 5 см и их числом не более 5 возможно проведение радиочастотной аблации.

120.2. Химиотерапия рака печени.

Возможности химиотерапии ограничены – объективный эффект можно получить не более чем в 20% случаев. Базовыми препаратами являются фторурацил и гемцитабин, которые используются в виде монотерапии или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами (доксорубицин, цисплатин) в зависимости от функционального состояния печени, почек, сердечной мышцы.

120.2.1. Фторурацил 750-1000 мг/м^2/сутки внутривенно в виде непрерывной инфузии в 1-3 -й дни.

Интервалы между курсами 3-4 недели.

120.2.2. Гемцитабин 1000 мг/м^2 (внутривенная инфузия 30 минут) раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2- недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

120.2.3. Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенно в течение 30 мин в 1-й,8-й и 15-й дни;

фторурацил 600 мг/м^2 внутривенно в течение 30 мин в 1-й, 8-й и 15-й дни;

кальция фолинат 20 мг/м^2 внутривенно струйно перед введением фторурацила в 1-й, 8-й и 15-й дни.

Повторные курсы каждые 4 недели.

120.2.4. Схема PIAF: цисплатин 20 мг/м^2 внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-4 дни;

фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-4 дни;

доксорубицин 40 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

интерферон-α 5 млн.МЕ/м^2 подкожно в 1-4 дни.

Интервалы между курсами 3 недели.

120.3. Химиоэмболизация печеночной артерии как самостоятельный метод паллиативного лечения.

Вводят суспензию доксорубицина (50-80 мг) в 5-10 мл липиодола и 10 мл водорастворимого контрастного вещества, с последующим окклюзированием долевой печеночной артерии гемостатической губкой или частицами поливинилалкоголя. Интервал 1,5-2 месяца в зависимости от эффекта до прогрессирования заболевания.

121. Прогноз.

Неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет от 10 до 30 %.

122. Наблюдение, сроки и объем обследования.

первый год - 1 раз в 3 месяца;

второй год - 1раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

122.1. Объем наблюдения: общий и биохимический анализ крови, онкомаркеры (АФП, РЭА), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ ОБП, рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям: фиброгастродуоденоскопия, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 14
РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (С23)

За последние пять лет в Республике Беларусь злокачественными опухолями желчного пузыря ежегодно заболевало от 95 до 125 человек. В 2005 г. зарегистрировано 110 новых случаев заболевания раком этой локализации: 21 – среди мужчин и 89 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 3 пациентов (2,7%) была установлена I стадия заболевания, у 20(18,2%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком желчного пузыря для всего населения республики составил 1,1‰, для мужчин – 0,5‰, для женщин – 1,7‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,7‰, 0,4‰, 0,9‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 93 больных раком желчного пузыря (17 мужчин и 76 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,9‰, 0,4‰ – у мужчин и 1,5‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,6‰, 0,3‰, 0,8‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 74,4%, у мужчин – 66,7%, у женщин – 76,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком желчного пузыря выглядело следующим образом: 0,85 – среди всего населения, 0,81 – у мужчин, 0,85 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 127 больных (25 мужчин и 102 женщины). Болезненность в целом по республике составила 1,3‰, 0,5‰ – у мужчин и 2,0‰ – у женщин.

123. Классификация TNM (6-е издание, 2002 г.).

123.1. Определение распространения первичной опухоли (T)

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 – опухоль прорастает слизистую оболочку или мышечный слой.

T1a – опухоль прорастает слизистую оболочку.

T1в – опухоль прорастает мышечный слой.

T2 – опухоль распространяется на околомышечную соединительную ткань до серозной оболочки без инфильтрации в печень.

T3 –опухоль перфорирует серозную оболочку (висцеральную брюшину) и/или напрямую распространяется на печень и/или на один из других соседних органов или структур (таких как желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки).

T4 – опухоль поражает главный ствол воротной вены или печеночной артерии или имеет место множественное поражение опухолью внепеченочных органов и структур.

123.2. Поражение регионарных лимфоузлов (N).

Регионарными лимфатическими узлами для желчного пузыря являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протоков, ворот печени, головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, воротных, чревных и верхних мезентериальных сосудов.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

123.3. Отдаленные метастазы (M).

Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

123.4. pTNM – патологоанатомическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN_O –гистологическое исследование включает 3 и более регионарных лимфатических узлов.

123.5. G – гистопатологическая дифференцировка.

G_X – степень дифференцировки не может быть установлена.

G_1 – высокая степень дифференцировки.

G_2 – средняя степень дифференцировки.

G_3 – низкая степень дифференцировки.

G_4 – недифференцированные опухоли.

123.6. Группировка рака желчного пузыря по стадиям (таблица 30).

Таблица 30

Стадия заболевания	TNM
Стадия 0	TisN0M0
Стадия I A	T1N0M0
Стадия I B	T2N0M0
Стадия II A	T3N0M0
Стадия II B	T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
Стадия III	T4любаяN M0
Стадия IV	любаяT любаяN M1

124. Диагностические мероприятия.

Обязательный объем обследования:

физикальное обследование;

пальцевое исследование прямой кишки;

лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, диастаза мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, ионы K, Na, Ca, Cl, печеночные ферменты, лактатдегтдрогеназа, амилаза, щелочная фосфатаза, холестерин), RW, группа крови, резус-фактор, коагулограмма, HbSAg;

опухолевые маркеры (СА 19-9, РЭА, АФП);

ЭКГ;

фиброгастродуоденоскопия;

рентгенография органов грудной клетки;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства;

компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

По показаниям выполняются:

чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли;

эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (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;

диагностическая лапаротомия.

125. Общие принципы лечения (рисунок 3).

125.1. Хирургическое лечение.

При установлении диагноза во время операции показано интраоперационное стадирование, биопсия. В случаи резектабельности процесса – хирургическое лечение.

Объем хирургического вмешательства зависит от стадии опухолевого процесса. При локализации опухоли в пределах слизистой желчного пузыря (T1a) – холецистэктомия; при T1b, T2 – резекция ложа желчного пузыря или центральная бисегментэктомия (резекция SIVb и SV) печени, лимфодиссекция гепатодуоденальной связки; при T3 – центральная бисегментэктомия (резекция SIVb и SV) печени или расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция гепатодуоденальной связки.

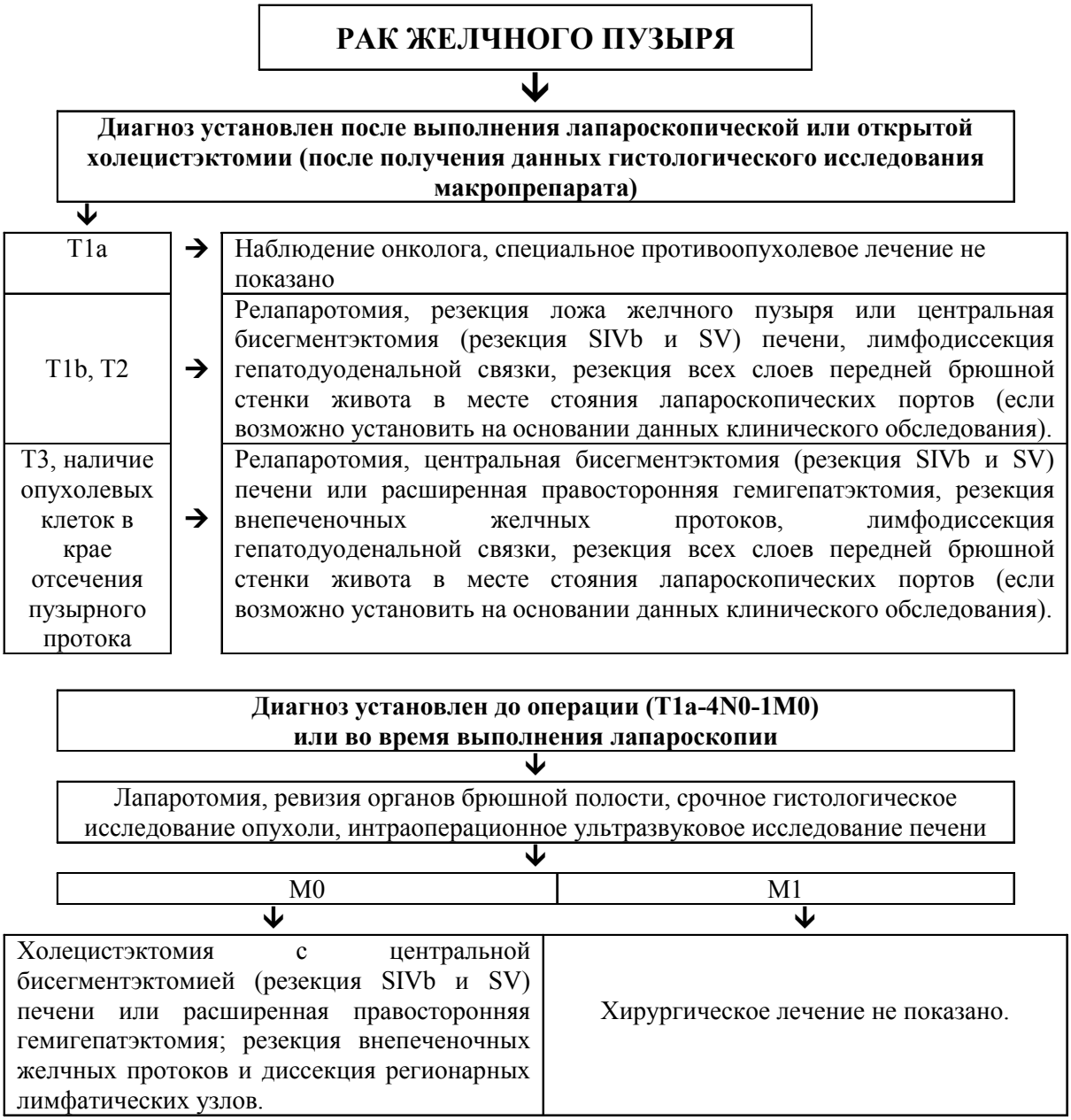


Рисунок 3. Общие принципы лечения

При распространении опухоли на холедох (T3) необходимо дополнять холецистэктомию резекцией гепатикохоледоха. При распространении на соседние органы выполняются комбинированные операции с резекцией пораженных органов.

В тех случаях, когда диагноз устанавливают после выполнения лапароскопической или открытой холецистэктомии (после получения данных гистологического исследования макропрепарата) дополнительно выполняют резекцию всех слоев передней брюшной стенки живота в месте стояния лапароскопических портов (если возможно установить на основании данных клинического обследования).

При осложненном течении (механическая желтуха) – на 1-этапе при

необходимости производится декомпрессия желчевыводящих путей и при резектабельности процесса – холецистэктомия + резекция печени + лимфодиссекция +резекция желчных протоков. При нерезектабельности – биопсия + различные виды декомпрессии желчевыводящих путей.

При возникновении рецидива вопрос о повторной операции решается индивидуализированно.

125.2. Адъювантная терапия.

При Iв стадии и больше показана адъювантная полихимиотерапия.

Схемы химиотерапии:

125.2.1. Фторурацил (монотерапия в различных режимах).

125.2.2. Гемцитабин 1000 мг/м^2, внутривенно 30-минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (2 цикла).

126. Паллиативное (химиолучевое) лечение.

126.1. Химиотерапия рака желчного пузыря.

Химиотерапия в плане самостоятельного лечения проводится больным, которым радикальное хирургическое лечение невыполнимо (при наличии противопоказаний к операции или отказе больного от хирургического лечения). Стандартные режимы не определены.

Схемы химиотерапии:

126.1.1. Фторурацил (монотерапия в различных режимах).

126.1.2. Гемцитабин 1000 мг/м^2 , внутривенно 30 минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (до прогрессирования заболевания..

126.1.3. Схема FAM:

фторурацил 600 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30 мин в 1-й, 8-й, 29-й и 36-й дни,

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й и 29-й дни,

митомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

курсы повторяют каждые 8 недель.

126.1.4. Фторурацил 750-1000 мг/м^2/день внутривенная непрерывная инфузия 1-5 дни,

цисплатин 75-100 мг/м^2 внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день,

интервал между курсами 3 недели.

126.2. Лучевая терапия рака желчного пузыря.

Лучевая терапия показана у неоперируемых больных.

В объем облучения включаются: опухоль и регионарные лимфатические узлы. Необходимо исследование функции левой почки, так как 2/3 правой почки обычно попадают в объем облучения.

Облучение проводится тормозным излучением линейных ускорителей. Используются 3- и 4-польные методики, позволяющие

снизить дозы на критические органы (печень, 12-перстная кишка, желудок, спинной мозг). Первоначальный (большие поля) объем облучается в суммарной очаговой дозе 30–36 Гр, далее границы полей уменьшаются на 2–3 см и облучение продолжается до суммарной очаговой дозы 45–50 Гр (паллиативный курс). При планировании радикального курса облучения производится повторное уменьшение полей облучения до размеров первичной опухоли и лучевая терапия продолжается локально до суммарной очаговой дозы 55–70 Гр. На всех этапах лучевого лечения разовая очаговая доза составляет 1,7–1,8 Гр, одна фракция в день, 5 раз в неделю.

127. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем наблюдения: общий и биохимический анализ крови, онкомаркеры (АФП, РЭА, СА 19-9), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ ОБП, рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям: фиброгастродуоденоскопия, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 15
РАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (С24)

Рак желчных внепеченочных протоков составляет 2–4,5% всех злокачественных опухолей человека, а в структуре новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны он занимает 2-е место после опухолей поджелудочной железы и составляет 15% случаев.

В течение последних трех лет злокачественными опухолями внепеченочных желчных протоков в Республике Беларусь заболевало 80-110 человек ежегодно. В 2005 г. было зарегистрировано 100 новых случаев заболевания раком внепеченочных желчных протоков и других отделов желчевыводящих путей: 52 – среди мужчин и 48 – среди женщин. Из вновь выявленных больных у 7 пациентов (7,0%) была установлена I стадия заболевания, у 42(42,0%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями этой локализации для всего населения республики составил 1,1‰, для мужчин – 1,1‰, для женщин – 0,9‰. Стандартизованный показатель заболеваемости в целом по республике – 0,6‰, среди мужчин – 0,9‰, среди женщин – 0,5‰. В течение 2005 г. умерло 73 больных (42 мужчины и 31 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,7‰, 0,9‰ – у мужчин и 0,6‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,4‰, 0,7‰, 0,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 57,5%, у мужчин – 63,5%, у женщин – 51,9%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,73 – среди всего населения, 0,81 – у мужчин, 0,65 – у женщин. Рак желчных внепеченочных протоков составляет 2–4,5% всех злокачественных опухолей человека, а в структуре новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны он занимает 2-е место после опухолей поджелудочной железы и составляет 15% случаев. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 214 больных (101 мужчина и 113 женщин). Болезненность для всех групп населения (мужчины, женщины, оба пола) составила 2,2‰.

128. Гистологическая классификация.

Аденокарцинома.

Плоскоклеточный рак.

129. Анатомические области.

Правый печеночный проток

Левый печеночный проток

(слияние левого и правого протоков – конфлюенс)

Общий печеночный проток.

Пузырный проток.

Общий желчный проток.

130. Классификация TNM (2002 г.).

Классификация применима только для рака. Должно быть морфологическое подтверждение диагноза.

130.1. Определение распространения первичной опухоли (T).

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis– преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 –опухоль ограничена желчным протоком.

T2 – опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока.

T3 –опухоль распространяется на печень, желчный пузырь, поджелудочную железу и/ или одну из ветвей воротной вены (правую или левую) или печеночной артерии (правую или левую).

T4 – опухоль распространяется на любой из следующих органов и структур: поражает главный ствол воротной вены или ее билатеральные ветви, общую печеночную артерию или другие соседние структуры, такие как ободочная кишка, двенадцатиперстная кишка, брюшная стенка.

130.2. Поражение регионарных лимфоузлов (N).

Регионарными лимфатическими узлами для внепеченочных желчных протоков являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протоков, ворот печени, головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, воротной, чревной и верхней мезентериальной артерий.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

130.3. Отдаленные метастазы (M).

Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

130.4. pTNM – патологическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN_O –гистологический анализ включает исследование 3 и более региональных лимфатических узлов.

130.5. G – гистопатологическая дифференцировка.

G_X – степень дифференцировки не может быть установлена

G_1 – высокая степень дифференцировки

G_2 – средняя степень дифференцировки

G_3 – низкая степень дифференцировки

G_4 – недифференцированные опухоли

130.6. Группировка рака внепеченочных желчных протоков по стадиям (таблица 31).

Таблица 31

Стадия 0	TisN0M0
Стадия I A	T1N0M0
Стадия I B	T2N0M0
Стадия II A	T3N0M0
Стадия II B	T1N1M0
	T2N1M0
	T3N1M0
Стадия III	T4любаяN M0
Стадия IV	любаяT любаяN M1

131. Диагностические мероприятия.

131.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза, холестерин, протеинограмма, электролиты – K,Na,Ca,Cl);

опухолевые маркеры (АФП, РЭА);

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

131.2. Физикальное обследование;

ЭКГ;

рентгенологическое исследование легких;

фиброэзофагогастродуоденоскопия;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

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);

тонкоигольная биопсия опухоли;

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.

132. Общие принципы лечения.

132.1. Хирургическое лечение.

Операция при раке внепеченочных желчных протоков является единственным радикальным методом лечения данной патологии. Локальная инвазия в паренхиму печени или элементы ворот печени встречается на ранних стадиях развития опухоли, что обуславливает необходимость в ряде случаев выполнения резекции печени различного объема.

При наличии явлений механической желтухи проводится предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей (чрескожно-чреспеченочно, реже транспапиллярно или при лапаротомии). Радикальные операции выполняются через 3-4 недели после декомпресии желчных протоков, купировании явлении холангита и печеночной недостаточности.

При выборе объема операции учитывается стадия процесса, локализация, характер поражения протоков, а также тип роста опухоли. Выполняется:

резекция гепатикохоледоха+лимфодиссекция с формированием гепатикоеюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха+ лимфодиссекция с резекцией IVb (и/или I) сегмента и формированием гепатикоеюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха+ лимфодиссекция с гемигепатэктомией и формированием гепатикоеюноанастомоза;

резекция гепатикохоледоха+лимфодиссекция с расширенной гемигепатэктомией и формированием гепатикоеюноанастомоза.

Формирование билиодигестивных анастомозов возможно на управляемых дренажах.

Производится интраоперационное исследование дистального и проксимального края отсечения. Необходимо учитывать, что микроскопически в проксимальном направлении опухоль, как правило распространяется на 1,0 см от видимой границы опухоли, дистально-0,5см.

Признаками нерезектабельности опухоли являются билобарное вовлечение печеночной артерии и воротной вены или обширное прорастание в обе доли печени, наличие отдаленных метастазов (лимфоузлы, канцероматоз, асцит).

132.2. Адъювантная (лучевая) терапия.

Применение адъювантной внутрипросветной лучевой терапии (брахитерапии) позволяет снизить число послеоперационных рецидивов в области анастомозов печеночных протоков (операция с формированием анастомоза на дренаже + внутрипротоковая лучевая терапия).

Внутрипротоковую лучевую терапию проводят фракционно, по 4 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 40-44 Гр .

132.3. Адъювантная химиотерапия. Стандартные режимы не определены.

132.3.1.Фторурацил (монотерапия в различных режимах).

132.3.2.Гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенно 30 минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (2 цикла).

132.4. Паллиативные хирургические и интервенционные вмешательства.

Паллиативные желчеотводящие операции имеют право на свое существование как операции выбора при крайне тяжелом состоянии пациентов, а также как первый этап перед радикальным оперативным вмешательством и при нерезектабельности процесса:

реканализация опухоли на транспеченочных дренажах;

формирование билиодигестивных анастомозов (в том числе и на транспеченочных дренажах);

чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС);

эндопротезирование (стентирование).

132.5. Паллиативное лечение рака внепеченочных желчных протоков (лучевая терапия рака внепеченочных желчных протоков).

Перспективным паллиативным методом радиотерапии рака внепеченочных желчных протоков является внутрипросветная лучевая терапия (брахитерапия).

Метод включает в себя ряд последовательно выполняемых лечебно-диагностических мероприятий:

чрескожное чреспеченочное рентгеноэндобилиарное дренирование как способ срочной декомпрессии желчных протоков и ликвидации механической желтухи, а также создание адекватного доступа к опухоли (с ее бужированием);

внутрипросветная послеоперационная лучевая терапия;

реконструкция желчных протоков.

Чрескожное чреспеченочное рентгеноэндобилиарное дренирование (далее – ЧЧРЭБД) фактически представляет собой наружное дренирование желчных протоков, простой и эффективный способ их декомпрессии и обеспечивает в дальнейшем успех уточняющей диагностики и последующего лечения. Основным преимуществом ЧЧРЭБД перед паллиативными операциями наложения билиодигестивных

анастомозов является их минимальная травматичность, что очень важно на высоте холемии. Чрескожную чреспеченочную холангиостомию (далее – ЧЧХС) производят под контролем рентгенотелевидения по стандартной методике. Катетер 8F устанавливают в зону престенотического расширения желчных протоков, формируя тем самым систему наружного билиарного дренирования. Выполняемая антеградная холангиография позволяет решить следующие задачи:

уточнить истинную локализацию опухолевой стриктуры,

оценить степень сужения протока,

в ряде случаев определить распространенность опухоли по протоку.

При опухолях, расположенных в левом долевом протоке печени, выполняют дренирование левого долевого протока печени.

Внутрипросветную лучевую терапию проводят больным местно-распространенным раком проксимальных желчных протоков, спустя 2-3 недели после выполнения ЧЧХС.

Предлучевая подготовка включает в себя топометрическое исследование, дозиметрическое и радиобиологическое планирование. Топометрическое исследование является обязательной частью предлучевой подготовки для всех видов контактного облучения и позволяет определить локализацию центра и границ облучаемого объема, расстояние до критических органов.

Дозиметрическое планирование внутрипросветного облучения проводят индивидуально для каждого больного с учетом всех особенностей имплантанта.

Дистанционное управление облучением из двух доступов – через правый и левый долевые протоки печени, используя объем сложного контура, с учетом конфигурации опухоли. Облучение проводят фракционно, ежедневно по 4 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 40-44 Гр. Спустя 3 мес. после лечения, при отсутствии данных за формирование постлучевой рубцовой стриктуры печеночных протоков, удаляют транспеченочные катетеры. При наличии формирующейся постлучевой стриктуры печеночных ротоков в зону облучения устанавливают сетчатые самораспрaвляющиеся стенты различного типа.

Заслуживает внимания проведение при местнораспространенном раке внепеченочных желчных протоков сочетанной лучевой терапии: ДЛТ + ВЛТ. Добавление ДЛТ позволяет создать более высокую дозу облучения в областях регионарного метастазирования рака внепеченочных желчных протоков, а также в первичном очаге при опухоли больших размеров (более 3 см в диаметре), однако, увеличивает процент лучевых повреждений соседних тканей.

133. Химиотерапия рака внепеченочных желчных протоков.

Стандартные режимы не определены.

Схемы химиотерапии:

133.1. Фторурацил (монотерапия в различных режимах).

133.2. Гемцитабин 1000 мг/м ^{2} , внутривенно 30 минутная инфузия, еженедельно в течение 3-х недель четырехнедельного цикла (до прогрессирования заболевания).

133.3. Схема FAM: фторурацил 600 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30 мин в 1-й, 8-й, 29-й и 36-й дни;

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й и 29-й дни;

митомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Курсы повторяют каждые 8 недель.

133.4. Фторурацил 750-1000 мг/м^2/день внутривенная непрерывная инфузия 1-5 дни;

цисплатин 75-100 мг/м^2 внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

134. Прогноз.

Неблагоприятный. При выполнении паллиативных желчеотводящих операций, эндобилиарном дренировании и протезировании. а также изолированной химио- и лучевой терапии продолжительность жизни больных не превышает 3-16 месяцев. При выполнении радикальных операции –3-х годичная выживаемость наблюдается у 40-60% пациентов. Улучшение результатов лечения связано с ранней диагностикой рака общего печеночного протока, а также совершенствованием методов и компонентов неоадъювантной терапии.

135. Наблюдение, сроки и объем обследования.

первый год - 1 раз в 3 месяца;

второй год - 1раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем наблюдения: общий и биохимический анализ крови, онкомаркеры (АФП, РЭА), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ ОБП, рентгенография органов грудной клетки. По показаниям: холангиография (при наличии дренажа), ФЭГДС, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.

ГЛАВА 16
РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С25.0)

В течение последних десяти лет количество ежегодно регистрируемых случаев заболевания злокачественными опухолями поджелудочной железы в Беларуси практически не изменялось: в год заболевало около 820 человек. В 2005 г. в республике раком поджелудочной железы заболело 830 человек: 441 мужчина и 389 женщин. Из числа вновь выявленных больных у 35 пациентов (4,2%) была установлена I стадия заболевания, у 186(22,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики раком поджелудочной железы составил 8,5‰, для мужчин – 9,6‰ , для женщин – 7,5‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 5,2‰, 7,5‰, 3,7‰ соответственно. В течение года умерло 744 больных (401 мужчина и 343 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 7,6‰, 8,7‰ – у мужчин и 6,6‰ – у женщин, а стандартизованный – 4,6‰, 6,8‰, 3,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 81,5%, у мужчин – 83,9%, у женщин – 78,9%. Соотношение смертности и заболеваемости раком поджелудочной железы выглядело следующим образом: 0,90 – среди всего населения, 0,91 – у мужчин, 0,88 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 800 больных раком поджелудочной железы (385 мужчин и 415 женщин). Болезненность в целом по республике составила 8,2‰, 8,4‰ – у мужчин и 8,0‰ – у женщин.

136. Гистологическая классификация (таблица 32).

(3-е издание международной «Гистологической классификации опухолей экзокринной части поджелудочной железы» (Klöppel G. et al., 2000).

Таблица 32

8010/2	Рак in situ, без дополнительных уточнений (далее – БДУ)
8010/3	Рак, БДУ
8012/3	Крупноклеточный рак, БДУ
8013/3	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
8014/3	Крупноклеточная карцинома с рабдоидным фенотипом
8020/3	Недифференцированная карцинома, БДУ
8021/3	Анапластическая карцинома, БДУ
8022/3	Полиморфноклеточная карцинома
8030/3	Гигантоклеточная и веретеноклеточная карцинома
8031/3	Гигантоклеточная карцинома
8032/3	Веретеноклеточная карцинома, БДУ
8035/3	Остеокластоподобная гигантоклеточная опухоль

8041/3	Мелкоклеточная карцинома, БДУ
8042/3	Овсяноклеточная карцинома
8043/3	Мелкоклеточная карцинома
8044/3	Мелкоклеточная карцинома, промежуточноклеточный вариант
8045/3	Комбинированная мелкоклеточная карцинома (рак)
8046/3	Немелкоклеточная карцинома
8070/2	Плоскоклеточная карцинома in situ, БДУ
8070/3	Плоскоклеточная карцинома, БДУ
8140/3	Аденокарцинома, БДУ
8141/3	Скиррозная аденокарцинома
8144/3	Аденокарцинома, кишечный тип
8145/3	Карцинома, диффузный тип
8148/2	Протоковая интраэпителиальная неоплазия III степени
8154/3	Смешанная ацинарно-эндокринная карцинома
8154/3	Смешанная протоково-эндокринная карцинома
8214/3	Париетально-клеточная карцинома
8246/3	Нейроэндокринная карцинома БДУ
8255/3	Смешанноклеточная аденокарцинома
8260/3	Папиллярная аденокарцинома, БДУ
8310/3	Светлоклеточная аденокарцинома, БДУ
8320/3	Зернистоклеточная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8441/3	Серозная цистоаденокарцинома
8452/3	Солидная псевдопапиллярная карцинома
8453/2	Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома
	неинвазивная
8453/3	инвазивная
8470/3	Муцинозная цистоаденокарцинома
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8481/3	Муцинопродуцирующая аденокарцинома
8490/3	Перстневидноклеточная карцинома
8500/3	Протоковая аденокарцинома
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8551/3	Ацинарноклеточная цистоаденокарцинома
8560/3	Железисто-плоскоклеточная карцинома
8971/3	Панкреатобластома

137. TNM классификация (6-я редакция, 2002 г.).

137.1. Правила классификации.

Классификация применима только для рака экзокринной ткани железы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

137.2. Анатомические области.

Головка поджелудочной железы* (C25.0).

Тело поджелудочной железы** (C25.1).

Хвост поджелудочной железы*** (C25.2).

Вся поджелудочная железа (C25.8).

* к опухолям головки поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от левого края верхней мезентериалъной вены. Крючковидный отросток является частью головки.

** к опухолям тела поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем верхней мезентериальной вены и левым краем аорты.

*** к опухолям хвоста поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем аорты и воротами селезенки.

137.3. T – первичная опухоль.

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ (включает также «PanInIII» классификацию);

T1 – опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой не превышают 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой превышают 2 см в наибольшем измерении;

T3 – распространение опухоли за пределы поджелудочной железы, но без вовлечения в процесс ствола чревной артерии или верхней брыжеечной артерии;

T4 – опухоль вовлекает в процесс ствол чревной артерии или верхнюю брыжеечную артерию (первично нерезектабельная опухоль).

137.4. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – регионарное метастазирование недоступно оценке;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

137.5. M – отдаленные метастазы.

MX – отдаленное метастазирование недоступно оценке;

M0 – отсутствие отдаленного метастазирования;

M1 – наличие отдаленного метастазирования.

137.6. pTN – патогистологическая классификация.

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

pN0 – гистологическое исследование обычно включает 10 и более регионарных лимфатических узлов.

137.7. Группировка по стадиям (таблица 33).

Таблица 33

Стадия рака	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0

IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	N0–1	M0
IV	T1–4	N0–1	M1

138. Диагностические мероприятия.

138.1. Обязательный объем обследования

138.1.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

амилаза мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, амилаза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, холестерин, электролиты – К, Na, Ca, Cl);

опухолевые маркеры (СА 19-9, РЭА);

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

138.1.2. физикальное обследование;

пальцевое исследование прямой кишки;

ЭКГ;

фиброгастродуоденоскопия;

рентгенография органов грудной клетки;

рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства;

компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

138.2. По показанием выполняются:

чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли;

эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (далее – ЭРХПГ);

чрескожная чреспеченочная холангиография (далее – ЧЧХГ);

фиброколоноскопия;

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ);

магнитно-резонансная холангиопанкреатография (далее – МРХПГ);

эндоультрасонография;

ирригоскопия;

лапароскопия;

торокоскопия;

ультразвуковое доплеровское исследование чревного ствола и его ветвей, воротной вены, мезентериальных сосудов;

компьютерная томография органов грудной клетки.

139. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной стратегии (рисунок 4).

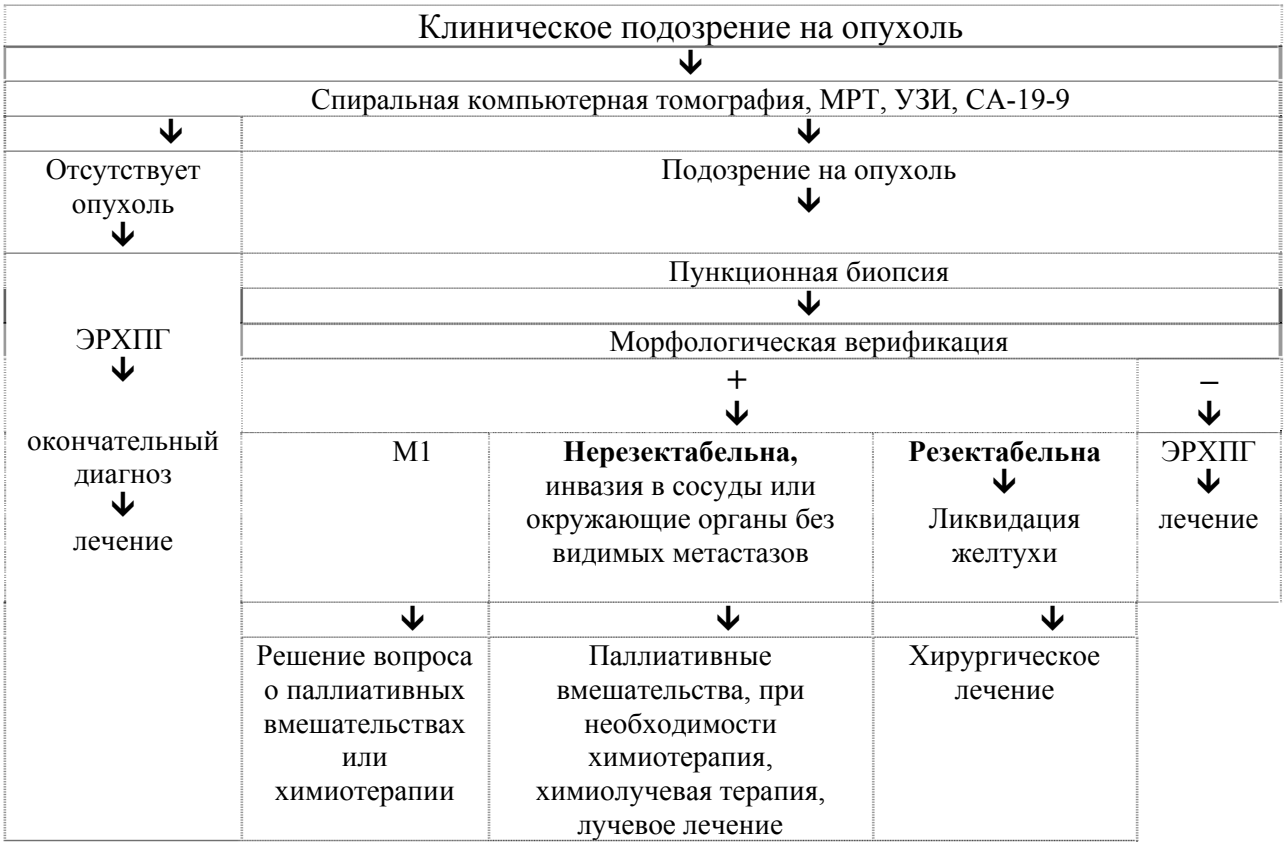


Рисунок 4. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной стратегии

140. Общие принципы лечения.

Лечение рака поджелудочной железы (далее – ПЖ) может быть хирургическим, лучевым, химиотерапевтическим, химиолучевым, комбинированным или симптоматическим. В выборе метода лечения рака ПЖ исходят из данных предоперационной инструментальной оценки наиболее вероятной морфологической сущности опухоли, ее резектабельности, учитывают возраст больного, их соматический статус, наличие таких осложнений заболевания, как механическая желтуха, нарушение эвакуации из желудка или кишечная непроходимость. Важнейшим фактором является локализация опухоли, предрасполагающая различный объем операции.

Все современные методы хирургического лечения рака ПЖ можно подразделить на радикальные и паллиативные.

140.1. Радикальное хирургическое лечение больных раком ПЖ основано на применении следующих хирургических операций:

Гастропанкреатодуоденальная (проксимальная, панкреато-дуоденальная) резекция (далее – ГПДР).

Панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия).

Дистальная (левосторонняя, корпорокаудальная или субтотальная) резекция поджелудочной железы.

140.1.1. Стандартная ГПДР (Padrazzoli S. et al., 1999) включает пересечение ПЖ в области перешейка приблизительно в 1 см от опухоли, холецистэктомию и пересечение общего желчного протока выше впадения пузырного, пересечение желудка на границе дистальных его двух третей или двенадцатиперстной кишки ниже привратника на 1,5-2 см. Дистальной границей резекции является первая петля тощей кишки, что позволяет подвести ее к культе поджелудочной железы без натяжения. В удаляемый комплекс включают следующие группы лимфатических узлов:

лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связки – верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и вокруг пузырного протока (N 12b1, 12b2, 12c);

задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N 13a, 13b);

лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии от ее устья у аорты до уровня нижней панкреатодуоденальной артерии (N 14a,14b);

передние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N 17a,17b);

дополнительно иссекаются лимфоузлы переднее-верхней области общей печеночной артерии (N 8a).

140.1.2. В последние годы все более широкое применение находит новый вариант панкреатодуоденальной резекции, предусматривающий сохранение желудка, привратника и формирование дуоденоеюноанастомоза – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (далее – ППДР). В настоящее время четких показаний к выполнению ППДР нет. Данный вид оперативного вмешательства не стоит выполнять при наличии у больного сопутствующей язвенной болезни желудка, при распространении опухоли на желудок и на луковицу двенадцатиперстной кишки, при невозможности выполнить адекватный объем лимфодиссекции инфрапилорических лимфатических узлов, при протоковом раке головки ПЖ.

140.1.3. Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется при локализации опухоли в ее хвосте и/или теле. Такая локализация встречается у 15-25% больных раком ПЖ. В соответствии с закономерностями локорегионарного распространения рака тела и хвоста ПЖ при нем осуществляется дистальная резекция ПЖ с удалением селезенки. Даже при поражении только хвоста ПЖ резекция должна включать и тело, и хвост. В соответствии с консенсусом, достигнутый группой широко известных европейских специалистов в области хирургии

рака ПЖ (Pedrazzoli S. et al., 1999), стандартная дистальная резекция поджелудочной железы - это резекция дистальных отделов железы, дополненная спленэктомией, при которой поджелудочная железа пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, пересечением нижней брыжеечной вены и селезеночной вены непосредственно у конфлюенса воротной вены. Эта операция дополняется удалением лимфатических узлов в соответствии с анатомической классификацией следующих групп:

вокруг чревного ствола (N9);

в воротах селезенки (N10);

вдоль селезеночной артерии (N11);

по нижнему краю тела и хвоста железы (N18).

140.1.4. Тотальная дуоденопанкреатэктомия (далее – ТДПЭ).

Показания для выполнения ТДПЭ:

диффузное поражение ПЖ раком (6%);

мультицентрический рост опухоли (12%);

распространение рака головки ПЖ на ее тело (или выявление опухолевых клеток по границе резекции при срочном интраоперационном морфологическом исследовании после завершения ПДР);

патологические изменения культи ПЖ и главного панкреатического протока, не позволяющие наложить панкреатикодигестивный анастомоз или выполнить его окклюзию.

Выполнение ТДПЭ включает соответствующие этапы ГПДР и дистальной резекции ПЖ. В типичных случаях весь комплекс выделяется единым блоком. Как и ГПДР, экстирпация ПЖ не обязательно должна сопровождаться резекцией желудка; возможно использование методики операции с сохранением желудка и привратника. В процессе мобилизации ПЖ ключевое значение имеют выделение, изолированная перевязка и пересечение селезеночной артерии вблизи ее устья и селезеночной вен вблизи ее слияния с верхней брыжеечной веной.

Реконструктивный этап менее сложен, чем при ГПДР включает создание лишь двух анастомозов – билиодигестивного и желудочно-кишечного, методика формирования которых соответствует применяемой при ГПДР.

Любые виды хирургических операций выполняются после купирования механической желтухи при цифрах общего билирубина в крови больных ниже 70 мкмоль/л.

141. 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.

141.1. Билиарная декомпрессия при механической желтухе.

Показания:

как первый этап лечения больных резектабельным раком ПЖ, осложненным механической желтухой;

при нерезектабельном раке ПЖ, но при отсутствии внутрипеченочных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени.

При выборе метода желчеотведения необходимо учитывать следующее:

уровень опухолевой обструкции билиарного дерева.

распространенность опухолевого поражения и состояние больного, т.е. 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.

141.2. Интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков.

Применяемые в настоящее время билиодигестивные анастомозы:

холецистоеюноанастомоз;

холецистогастроанастомоз;

холецистодуоденоанастомоз;

холедоходуоденоанастомоз;

холедохоэнтнроанастомоз;

гепатикоэнтероанастомоз.

Анастомозы с желчным пузырем наиболее просты и безопасны. Однако формирование его может быть выполнено только при достаточно высоком (более 1 см от края опухолевой инвазии) уровне впадения пузырного протока в общий желчный.

Анастомозы с общим желчным протоком являются более сложным и рискованным видом желчной декомпрессии при нерезектабельном раке ПЖ.

Гепатикоеюноанастомоз имеет наиболее широкие показания. При этом в соустье с тощей кишкой может участвовать как общий печеночный проток, так и печеночные протоки более мелкого калибра. Анастомоз лучше формировать с мобилизованной по Ру петлей тощей кишки, т. к. практически исключает рецидив желтухи и холангит в позднем периоде. Указанный анастомоз предпочтителен среди больных неоперабельным

билиопанкреатодуоденальным раком, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни больного более 6 месяцев.

Выполнение холецистогастро- и холецистодуоденоанастамоза допустимы лишь в единичных случаях в качестве вынужденного вмешательства: например, при обширном метастазировании опухоли в лимфатические узлы корня брыжейки тонкой кишки, а также при крайне тяжелом состоянии больных, когда нужно максимально сократить продолжительность операции.

Наружное дренирование выполняется в виде:

холецистостомии (может осуществляться как лапароскопическая холецистостомия (ЛХС), так и чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ, КТ);

гепатикостомии;

чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков.

Этот тип оперативного вмешательства крайне неблагоприятен у тяжелых больных, так как заведомо обрекает их на существование наружного желчного свища. Однако, иногда эта операция является единственно возможным способом сохранения жизни больным.

Для устранения непроходимости двенадцатиперстной кишки используют в основном гастроэнтероанастомоз. Более оправдано применение переднего впередиободочного гастроэнтероанастомозана длинной петле с межкишечным соустьем, что продиктовано опасностью инвазивного роста опухоли или ее метастазирования в брыжейку поперечной ободочной кишки и возможным вовлечением в неопластический процесс созданного соустья.

142. Химиотерапия.

142.1. Гемцитабин 1000 мг/м^2 (инфузия 30 минут) раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2- недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

142.2. Гемцитабин 1000 мг/м^2 (инфузия 30 минут) 1, 8, 15-й дни;

цисплатин 50 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией 1, 5-й дни.

Повторные курсы через 3-4 недели.

142.3. Фторурацил 1000 мг/м^2 /день внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни;

цисплатин 80 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией 1-й день.

Повторные курсы через 3–4 недели.

142.4. Фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно в течение 10-15 мин 1–5 дни.

Повторные курсы через 3–4 недели.

143. Лучевая терапия.

143.1. Лучевая терапия по радикальной программе:

в зону лучевого воздействия включается опухоль с регионарными лимфатическими коллекторами.

1-й вариант – I этап. РОД 4 Гр, СОД 28 Гр, перерыв 3-4 недели

II этап РОД 2Гр, СОД 26 Гр (СОД эквивалентна 60 Гр в режиме обычного фракционирования дозы).

2-й вариант – РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр, 5 раз в неделю непрерывным курсом.

143.2. Лучевая терапия по паллиативной программе:

РОД 4 Гр, СОД 28 Гр (СОД эквивалентна 40 Гр в режиме обычного фракционирования дозы).

144. Химиолучевая терапия.

Лучевая терапия – РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр. Фторурацил вводят внутривенно струйно в дозе 250 мг за 30-40 мин до каждого сеанса облучения в суммарной дозе 3-6 г.

145. Лечение по стадиям.

145.1. Стадия IA, IB.

Хирургическое лечение.

145.2. Стадия IIA-B.

Хирургическое лечение при резектабельных опухолях.

Лучевая терапия при местно-распространенной опухоли.

Химиолучевая терапия при местно-распространенной опухоли.

Паллиативные хирургические вмешательства.

145.3. Стадия III.

Лучевая терапия.

Химиолучевая терапия.

Паллиативные хирургические вмешательства.

145.4. Стадия IV.

Химиотерапия.

Паллиативные хирургические вмешательства.

Паллиативная лучевая терапия.

Симптоматическая терапия.

145.5. Рецидив рака ПЖ.

Химиотерапия.

Паллиативные хирургические вмешательства.

Химиолучевая терапия.

Лучевая терапия.

146. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Режим наблюдения:

1-й год – 1 раз в 3 мес.

2-й год – 1 раз в 6 мес.

В последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем обследования:

физикальное;

лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови);

опухолевые маркеры (РЭА, АФП);

рентгенологическое исследование легких;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства;

другие методы исследования (спиральная компьютерная томография, лапароскопия, колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия) и консультация специалистов по показаниям.

ГЛАВА 17
РАК ЛЕГКОГО (С34)

В течение последних десяти лет в Беларуси наблюдается постепенное снижение количества ежегодно заболевающих раком легкого с 4681 случая в 1996 г. до 4174 – в 2005 г. (в 1,1 раза). Из вновь заболевших раком легкого в 2005 г. 3645 случаев пришлось на мужское население, 529 – на женское, у 665 пациентов (15,9%) была установлена I стадия заболевания, у 1007 (24,1%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком легкого для всего населения Беларуси составил 42,6‰., для мужчин – 79,5‰, для женщин – 10,1‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 27,5‰, 61,6‰, 5,1‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 3267 больных раком легкого (2900 мужчин и 367 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 33,3‰, у мужчин – 63,3‰ и у женщин – 7,0‰, а стандартизованный – 21,3‰, 49,0‰, 3,4‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 57,4%, у мужчин – 59,0%, у женщин – 45,8%. Соотношение смертности и заболеваемости раком легкого выглядело следующим образом: 0,78 – среди всего населения, 0,80 – у мужчин, 0,69 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 8701 больный раком легкого (7202 мужчины и 1499 женщин). Болезненность в целом по республике составила 88,8‰, 157,1‰ – у мужчин и 28,7‰ – у женщин.

147. Гистологическая классификация (ВОЗ, 3-я редакция, 1999 г.).

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. TNM Классификация (6-я редакция, 2002 г.).

148.1. Анатомические области.

Главный бронх (C34.0)

Верхняя доля (C34.1)

Средняя доля (C34.2)

Нижняя доля (C34.3)

148.2. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются внутригрудные, прескаленные и надключичные узлы.

148.3. Определение распространения первичной опухоли (T).

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, или имеются только опухолевые клетки в мокроте или промывных водах бронхов, без выявления самой опухоли методами визуализации или при бронхоскопии.

T0 – первичная опухоль не определяется.

TIS – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 – опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии.

T2 – опухоль с любым из следующих признаков:

более 3 см в наибольшем измерении;

опухоль любых размеров с вовлечением главного бронха*, проксимальный край опухоли располагается на расстоянии 2 см и более от карины;

опухоль прорастает висцеральную плевру;

опухоль, сопровождающаяся ателектазом или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не вовлекающей все легкое.

T3 – опухоль любого размера, непосредственно переходящая на:

грудную стенку (включая опухоли верхней борозды);

диафрагму;

медиастинальную и париетальную плевру;

перикард;

или проксимальный край опухоли располагается на расстоянии менее 2 см от карины, но без вовлечения ее;

или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого.

T4 – опухоль любого размера, непосредственно переходящая на:

средостение;

сердце;

крупные сосуды;

карину;

трахею;

пищевод;

тела позвонков;

или опухоль со злокачественным плевральным выпотом**;

или имеется отдельный опухолевый узел(ы) в той же доле.

*необычная поверхностная опухоль с инвазивным компонентом, ограниченным бронхиальной стенкой, локализующаяся в главном бронхе, классифицируется как T1;

** большинство плевральных выпотов, сопутствующих раку легкого, вызваны опухолью. Однако имеются случаи, когда многократные цитологические исследования плевральной жидкости не верифицируют природу выпота. Эти данные, наряду с клиническими, позволяют судить о неопухолевой природе выпота, и в этом случае наличие выпота не учитывается при стадировании, то есть опухоль должна быть классифицирована как T1, T2 или T3.

148.4. Поражение регионарных лимфатических узлов (N).

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение субсегментарных, сегментарных, долевых, междолевых, корневых лимфатических узлов (№ 10-14).

N2 – имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения (группы № 1-6, 8, 9) и субкаринальных № 7.

N3 – имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне;

либо имеется поражение прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне (поражение других групп лимфоузлов расценивается как отдаленные метастазы (M1).

148.5. Отдаленные метастазы (M).

MX – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы, в том числе отдельные опухолевые узлы в другой доле.

148.6. G – гистопатологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

148.7. pTNM патологическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN0 – гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов корня легкого и средостения должно обычно включать 6 или более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, то это классифицируется как pN0, даже если количество исследованных узлов меньше обычного.

148.8. Группировка по стадиям (таблица 34).

Таблица 34

Скрытый рак	TXN0M0
Стадия 0	TISN0M0
Стадия IA	T1N0M0
Стадия IB	T2N0M0
Стадия IIA	T1N1M0
Стадия IIB	T2N1M0
	T3N0M0
Стадия IIIA	T3N1M0
	T1–3N2M0
Стадия IIIB	T1–3N3M0
	T4N0–3M0
Стадия IV	T1–4N0–3M1

148.9. Дескрипторы TNM (обобщающая таблица) (таблица 35).

Таблица 35

Рак легкого	
TX	Только позитивная цитология
T1	≤3 см
T2	>3 см, главный бронх ≥2 см от карины, прорастание висцеральной плевры, частичный ателектаз
T3	Грудная стенка, диафрагма, перикард, медиастинальная плевра, главный бронх <2 см от карины, ателектаз легкого
T4	Средостение, сердце, крупные сосуды, карина, трахея, пищевод, позвоночник; отдельные узлы в той же доле, злокачественный плевральный выпот
N1	Перибронхиальные и корневые лимфоузлы на стороне поражения
N2	Медиастинальные лимфоузлы на стороне поражения, субкаринальные
N3	Медиастинальные или корневые лимфоузлы на противоположной стороне, прескаленные или надключичные
M1	Отдаленные метастазы, включая отдельные опухолевые узлы в другой доле

149. Классификация регионарных лимфатических узлов (рисунок 5).

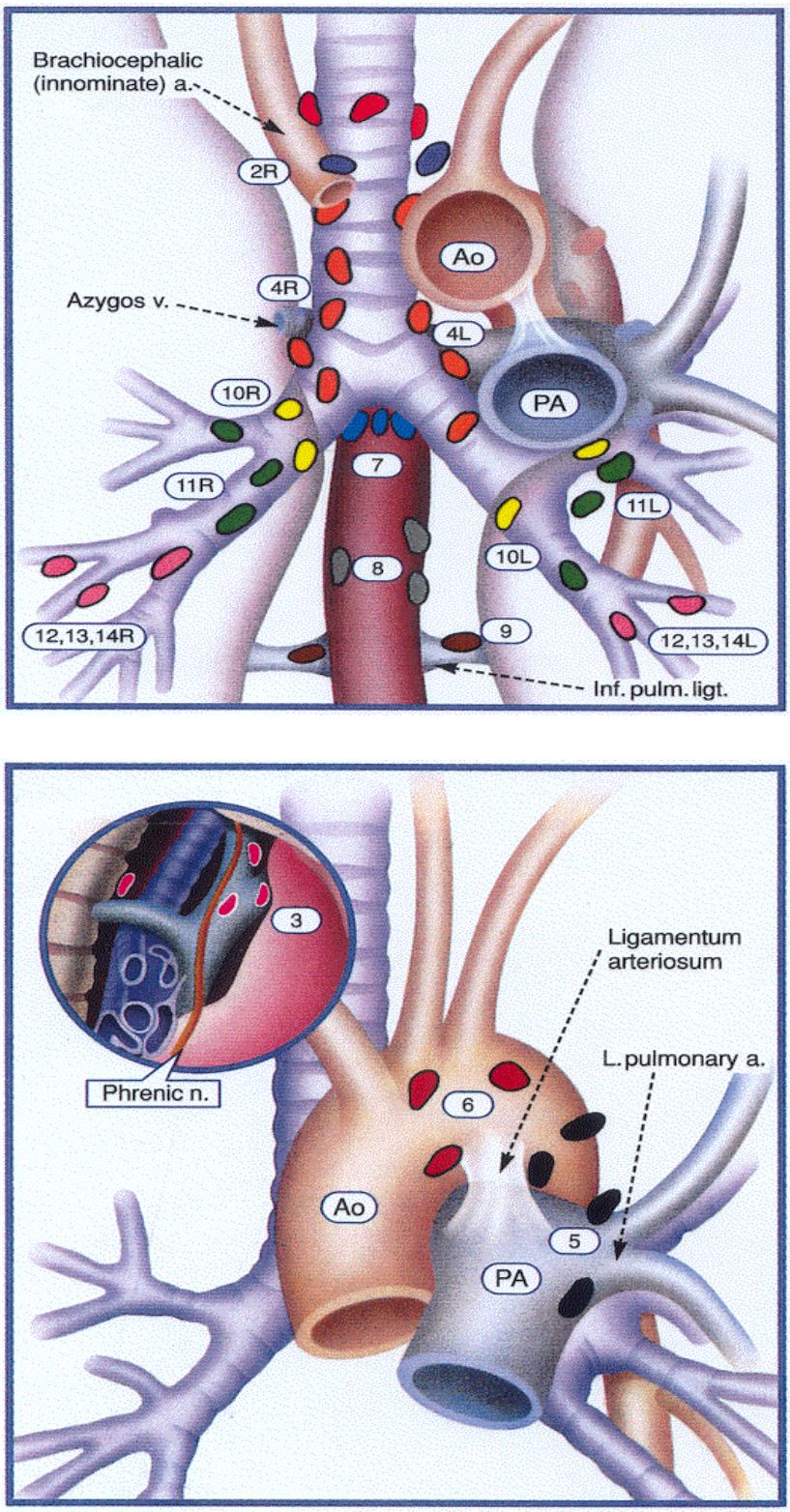


Рисунок 5. Классификация регионарных лимфатических узлов

149.1. N2 лимфатические узлы.
149.1.1. Верхние медиастинальные:
верхний медиастинальный;
верхний паратрахеальный;
преваскулярный и ретротрахеальный;
нижний паратрахеальный.
149.1.2. Аортальные:
подаортальный;
парааортальный.
149.1.3. Нижние медиастинальные:
субкаринальный;
параэзофагеальный;
легочной связки.
149.2. N1 лимфатические узлы:
корневой;
междолевой;
долевой;
сегментарный;
субсегментарный.

149.3. Верхние медиастинальные: лимфатические узлы средостения, лежащие выше горизонтальной линии, проведенной через точку пересечения верхнего края левой плечеголовной вены и трахеи по средней линии.

Верхние паратрахеальные: лимфатические узлы, лежащие над горизонтальной линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты.

Преваскулярные и ретротрахеальные: преваскулярные (3A) – лимфатические узлы, расположенные кпереди от полой вены и аорты и ограниченные по бокам соответствующими диафрагмальными нервами. Ретротрахеальные (3P) – лимфатические узлы позади трахеи с соответствующей стороны.

Нижние паратрахеальные: правые – 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; покрыты медиасти нальной 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; покрыты медиастинальной плеврой.

Подаортальные (аортолегочное окно): лимфатические узлы, расположенные латеральнее lig. arteriosum между аортой и левой легочной

артерией, проксимальнее ее первой ветви; покрыты медиастинальной плеврой.

Парааортальные лимфоузлы: лимфатические узлы, лежащие спереди и латеральнее восходящей аорты, дуги аорты или безымянной артерии (tr. brachiocephalicus), под линией, проведенной касательно к верхнему краю дуги аорты.

Субкаринальные: лимфатические узлы, лежащие под кариной трахеи до горизонтальной линии, проведенной через нижний край верхнедолевого бронха.

Параэзофагеальные: лимфатические узлы, прилежащие к пищеводу справа или слева от средней линии, исключая субкаринальные.

Легочной связки: лимфатические узлы, лежащие внутри легочной связки, включая лимфоузлы по задней стенке нижней легочной вены.

Корневые: проксимальные долевые узлы, дистальнее медиастинальной плевры, и лимфоузлы, прилежащие к промежуточному бронху.

Междолевые: лимфатические узлы, лежащие между долевыми бронхами.

Долевые: лимфатические узлы, прилежащие к дистальным участкам долевых бронхов.

Сегментарные: лимфатические узлы, прилежащие к сегментарным бронхам.

Субсегментарные: лимфатические узлы вокруг субсегментарных бронхов.

150. Рекомендации по применению классификации TNM в неясных ситуациях.

150.1. Врастание в диафрагмальный нерв.

Поражение диафрагмального нерва, определяемое клинически, чаще всего является результатом непосредственного врастания первичной опухоли. Это, как правило, не препятствует хирургическому лечению и трактуется как T3, если нет других признаков, позволяющих выставить T4.

150.2. Врастание 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 IIIB-T4 группе. Поэтому,

рекомендуется классифицировать опухоли с вовлечением возвратного гортанного нерва как Т4.

150.3. Врастание в крупные сосуды.

Опухоль, поражающая крупные сосуды, классифицируется как Т4. К категории «крупные сосуды» относятся:

аорта, плечеголовной ствол, сонные и подключичные артерии;

верхняя полая вена;

нижняя полая вена;

легочной ствол;

интраперикардиальные отрезки правой и левой легочных артерий;

интраперикардиальные отрезки правой и левой верхней и нижней легочных вен.

Поражение легочных артерий и вен в корне легкого до перикарда трактуется как Т3.

Прогноз и принципы лечения больных с синдромом верхней полой вены или синдромом сдавления пищевода и трахеи соответствуют не IIIA, а IIIB стадии заболевания. Однако не всегда удается определить, чем вызваны указанные синдромы,– врастанием первичной опухоли или метастатических лимфоузлов (Т4 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).

150.4. Врастание в тела позвонков.

У пациентов с опухолью верхней борозды, имеющих клинические признаки поражения тела позвонка, процесс расценивается как нерезектабельный (Т4). Прогноз в таких случаях неблагоприятный. В последнее время появились программы комбинированного лечения таких больных. Даже в тех случаях, когда удается таким больным выполнить оперативное вмешательство, наличие инвазии в тела позвонков служит безусловным признаком, позволяющим выставить Т4. Опухоли верхней борозды с синдромом Панкоста следует классифицировать как Т4 независимо от того, есть или нет поражение тел позвонков.

150.5. Бронхиолоальвеолярный рак.

Бронхиолоальвеолярный рак может проявляться как диффузная инфильтрация легочной ткани без признаков обтурирующей эндобронхиальной опухоли. Она может вовлекать менее доли, всю долю, или более одной доли, включая двусторонне 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 бронхиолоальвеолярный рак представлен одним или несколькими опухолевыми узлами. Солитарный узел классифицируется согласно общим правилам

определения значения Т, множественные опухолевые узлы, если они локализуются в одной доле, трактуются как Т4, а опухолевые узлы в другой доле или другом легком – как М1.

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;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, 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.

Стандартное рентгенологическое обследование (рентгеноскопия, рентгенография в прямой и боковой проекциях, томография, исследование пищевода с контрастированием), 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 поражении крупных

сосудов или сердца производят КТ с болюсным усилением или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

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 выполняться парастернальная медиастинотомия.

В случае невозможности проведения видеоассистированной торакомедиастиноскопии, а также при их 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.

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 cT1-2N0-1, не являются противопоказанием для хирургического лечения.

Метастатическое поражение другого легкого при операбельной первичной опухоли должно быть подтверждено трансторакальной пункционной биопсией или при видеоторакоскопии (биопсия, атипичная резекция легкого).

152. Общие принципы лечения.

152.1. Хирургическое лечение рака легкого.

Единственным радикальным методом лечения больных раком легкого I–III стадии является хирургический.

Стандартными операциями являются 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 (рисунок 3).

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 также 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 ГУ НИИОиМР 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 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.

152.2. Адъювантная терапия.

Радикально оперированным больным немелкоклеточным раком легкого (R0) адъювантная лучевая терапия нецелесообразна. При метастазах в медиастинальных лимфоузлах (pN2) в послеоперационном периоде проводится адъювантная химиотерапия в количестве 4 курсов (схема 1-4). После нерадикальной операции (R1–2) проводится лучевая терапия на остаточную опухоль и средостение (при pN2) в суммарной дозе не менее 60Гр (2 Гр за фракцию, 30 фракций).

Радикально оперированным пациентам мелкоклеточным раком легкого в послеоперационном периоде проводятся 4 курса адъювантной полихимиотерапии (схемы 3-5) с профилактическим облучением головного мозга в СОД 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) между 2-м и 3-м курсами химиотерапии.

152.3. Лучевая терапия рака легкого по радикальной программе.

Лучевая 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.

Абсолютными противопоказаниями для облучения являются:

интроскопически определяемое прорастание опухолью слизистой пищевода,

некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее.

Относительными противопоказаниями являются:

наличие рентгенологически определяемого распада центральной опухоли бронхов более 1см в диаметре, сопровождающегося кровохарканьем,

тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и др.) и острые инфекционные заболевания,

активная форма туберкулеза легких,

анемия (Hb<80г/л), лейкопения (Л<2,0х10^9/л), тромбоцитопения (Тр < 75х10^9/л),

выраженные нарушения функции жизненноважных органов и систем: сердечно-сосудистой системы (недостаточность IIВст. и более), печени (билирубин >60 ммоль/л), почек (креатинин >165мкмоль/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 терапии немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

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 фотонным излучением на гамма-терапевтических установках ^{60}Co (1,25МВ) в условиях применения объемного планирования.

В случае отсутствия возможности выполнения объемного планирования облучение предусматривает использование двух или трех полей: верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины; нижняя граница: 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.

Лечение проводится в 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 2 Гр две фракции в день с интервалом не менее 6 часов (дневная доза 4Гр), 14 фракций, СОД 28 Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, 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 терапии проводится обследование больного (рентгенологическое, бронхоскопическое). Если сохраняется остаточная опухоль, проводят дополнительный курс 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. После окончания 4-6 курсов ПХТ проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения первичной опухоли, средостения, корней обоих легких, шейно-надключичных зон с обеих сторон.

Дистанционная лучевая терапия первичной опухоли, средостения, корней обоих легких осуществляется в 2 этапа без перерыва. На 1-м этапе лечение проводится РОД 2 Гр две фракции в день с интервалом не менее 6 часов (дневная доза 4Гр), 10 фракций, СОД 20 Гр. На 2-м этапе (без перерыва) РОД 2 Гр, СОД 30 Гр.

Лучевая терапия шейно-надключичных зон проводится РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов проводится дополнительное облучение зоны поражения с локального поля РОД 2 Гр, СОД 20 Гр.

В случае полной регрессии опухолевых очагов проводится облучение всего головного мозга в СОД 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю).

В случае полной регрессии опухоли после ПХТ возможно одновременное облучение головного мозга и первичного очага.

152.5. Паллиативная лучевая терапия.

Синдром сдавления верхней полой вены.

При мелкоклеточном раке легкого лечение начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия непрерывно до СОД 60 Гр.

При немелкоклеточном раке легкого проводится лучевая терапия: РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Через 2–3 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При одышке и/или ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

152.6. Отдаленные метастазы.

I вариант. При удовлетворительном состоянии больного и наличии синхронного солитарного метастаза проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленного метастаза.

II вариант. При тяжелом состоянии больного, но не менее 40% по шкале Карновского, и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны поражения, являющиеся причиной нарушения функций жизненно важных органов либо выраженного болевого синдрома.

152.7. Лечение рецидивов и метастазов рака легкого.

152.7.1. 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, речь идет о дополнительной лучевой терапии, эффект которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30–40 Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится РОД 2 Гр, СОД до 30–60 Гр в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения.

152.7.2. 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 прицельно облучается зона метастаза РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг. При наличии остаточного солитарного метастатического очага через 1–1,5 месяца после окончания облучения головного мозга тактика лечения определяется консилиумом.

152.7.3. Второй метахронный рак легкого или метастазы в легком.

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй метахронный рак легкого, подлежащий хирургическому удалению. Лучевая терапия при солитарном очаге заключается в локальном облучении зоны поражения до

СОД 60 Гр, при наличии нескольких очагов проводится облучение всего легкого РОД 3,3 Гр через день до СОД 13,2 Гр. Дальнейшая тактика лечения определяется консилиумом.

152.7.4. 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 8Гр.

152.7.5. Метастазы в печени.

При выявлении метахронного солитарного метастатического очага в печени у больных немелкоклеточным 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 РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

При множественном поражении возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

152.7.6. Метастазы в надпочечнике.

При метастатическом поражении надпочечника у больных немелкоклеточным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

Облучение проводится на зону метастаза РОД 2 Гр, СОД до 60 Гр.

152.8. Химиотерапия рака легкого.

Проводится у больных раком легкого IIIB–IV стадии с паллиативной целью, и у неоперируемых больных мелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии.

Схемы полихимиотерапии:

152.8.1. Винорельбин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни;

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

интервал между курсами 3 недели.

152.8.2. Паклитаксел 135-175 мг/м^2 в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин AUC 6 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

интервал между курсами 4 недели.

152.8.3. Этопозид 100-120 мг/м^2 внутривенно в течение 30-60 мин в 1-3 дни;

цисплатин 60-75 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

152.8.4. Этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 30-60 мин в 1-3 дни;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

152.8.5. Доксорубицин 45 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 1 г/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м^2 (max 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

152.9. Лечение рака легкого в зависимости от стадии (таблицы 36-37).

Таблица 36

Немелкоклеточный рак

<table>
<tr><th>Стадия I</th><th>Стадия IIIA-IIIB
(исходно неоперабельные)</th></tr>
<tr><td>Лобэктомия
Лучевая терапия</td><td>Химиолучевая терапия
Химиотерапия</td></tr>
<tr><th>Стадия II</th><th>Стадия IV</th></tr>
<tr><td>Радикальная операция (лобэктомия, билобэктомия, пульмонэктомия, комбинированная)
Химиолучевая/лучевая терапия</td><td rowspan="3">Лучевая терапия с паллиативной целью
Химиолучевая терапия
Химиотерапия</td></tr>
<tr><td>Стадия IIIA-B (исходно операбельные)</td></tr>
<tr><td>Радикальная операция (лобэктомия, билобэктомия, пульмонэктомия, комбинированная), при N2 – с адъювантной химиотерапией
Химиолучевая/лучевая терапия</td></tr>
</table>

Таблица 37

Мелкоклеточный рак

<table>
<tr><th>Стадия I–IIIA (исходно операбельные)</th><th>Стадия IIIA (исходно неоперабельные) и стадия IIIB</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Радикальная операция с адъювантной полихимиотерапией + профилактическое облучение головного мозга (далее – ПОГМ)</td><td>Химиолучевая терапия
Химиотерапия
В случае полной регрессии опухоли – ПОГМ</td></tr>
<tr><td>Стадия IV</td></tr>
<tr><td>Химиолучевая терапия с паллиативной целью
Химиотерапия</td></tr>
</table>

153. Наблюдение, сроки и объем обследования.

В течение первых двух лет после радикальной операции или лучевой терапии по радикальной программе каждые 3 месяца проводится врачебный осмотр, стандартная рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях и УЗИ органов брюшной полости. Другие исследования выполняются по показаниям. После 2 лет наблюдения периодичность контрольных обследований составляет 6 мес.

ГЛАВА 18
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С47-49, С38.1-38.3)

За последние десять лет в республике произошло уменьшение числа заболевших злокачественными опухолями мягких тканей (периферических нервов и вегетативной нервной системы, забрюшинного пространства и брюшины, других типов соединительной и мягких тканей) с 401 случая в 1996 г. до 304 в 2003 г., в последующие два года наблюдалось увеличение числа заболевших. В 2005 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 343 новых случая злокачественных опухолей мягких тканей: 149 – среди мужчин и 194 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 69 пациентов (20,1%) была установлена I стадия заболевания, у 82 (23,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики составил 3,5‰, у мужчин – 3,3‰, у женщин – 3,7‰. Стандартизованные показатели заболеваемости всего населения – 2,6‰, для мужчин – 2,6‰, для женщин – 2,7‰. В течение 2005 г. умерло 167 больных (75 мужчин и 92 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 1,7‰, 1,6‰ – у мужчин и 1,8‰ – у женщин, а стандартизованный – 1,1‰, 1,3‰, 1,0‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 26,3%, у мужчин – 31,4%, у женщин – 21,7%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,49 – среди всего населения, 0,50 – у мужчин, 0,47 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2379 больных (957 мужчин и 1422 женщины). Болезненность в целом по республике составила 24,3‰, 20,9‰ – у мужчин и 27,3‰ – у женщин.

В течение последних десяти лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями средостения заболевало 35-37 человек, в 2005 г. было зарегистрировано 15 новых случаев этой патологии средостения: 9 – среди мужчин и 6 – среди женщин. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения злокачественными опухолями средостения составил 0,2‰, для мужчин – 0,2‰, для женщин – 0,1‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,1‰, 0,2‰, 0,1‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 19 больных (12 мужчин и 7 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,2‰, 0,3‰ – у мужчин и 0,1‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,2‰, 0,2‰, 0,1‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 43,2%, у мужчин – 52,0%, у женщин – 25,0%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 1,27 – среди всего населения, 1,33 – у

мужчин, 1,17 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 173 больных (79 мужчин и 94 женщины). Болезненность составила в целом по республике – 1,8‰, 1,7‰ – у мужчин и 1,8‰ – 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;

мксоидная липосаркома;

круглоклеточная липосаркома;

плеоморфная липосаркома;

липосаркома смешаннанного 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 гемангиоперицитома (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 внутрилимфатическая 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): экстраскелетная опухоль Юинга;

десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль;

внепеченочная рабдоидная опухоль;

злокачественная мезенхимома;

новообразования с периваскулярной эпителиоидноклеточной дифференцировкой (PEComa): светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль;

интимальная саркома.

Гистологические типы опухолей, не включаемые в классификацию TNM: ангиосаркома, саркома Капоши, дерматофибросаркома, фиброматоз (десмоидная опухоль), саркома, исходящая из твердой мозговой оболочки головного мозга, полых или паренхиматозных органов (за исключением саркомы молочной железы).

154.9. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

155. Классификация TNM.

Правила классификации. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить гистологический тип опухоли и степень злокачественности.

155.1. Анатомические области.

155.1.1. Соединительная ткань, подкожная и другие мягкие ткани (C 49), периферические нервы (C 47).

155.1.2. Забрюшинное пространство (C 48.0).

155.1.3. Средостение: переднее (C 38.1); заднее (C 38.2); средостение, БДУ (C 38.3).

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 опухоль.

T2b – глубокая опухоль.

Примечание. Поверхностная 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 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 (таблица 38).

Таблица 38

Таблица перевода трех - и четырехстепенной системы к двухстепенной (низкая против высокой степени злокачественности) системе

TNM двухстепенная система	Трехстепенная система	Четырехстепенная система
Низкая степень злокачественности	G1	G1 G2
Высокая степень злокачественности	G2 G3	G3 G4

Примечание. Экстраскелетная саркома Юинга и примитивная нейроэктодеомальная опухоль классифицируются как высокозлокачественные (G3 по трехстепенной или G4 по четырехстепенной системах).

155.7. Группировка по стадиям (таблица 39).

Таблица 39

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
Стадия IV	любая T N1		M0	Любая степень злокачественности
	любая T любая N		M1	Любая степень злокачественности

155.8. Резюме (таблица 40).

Таблица 40

Саркома мягких тканей	
T1 T1a T1b	≤5 см поверхностная глубокая
T2 T2a T2b N1	> 5 см поверхностная глубокая Регионарные лимфатические узлы Низкозлокачественные Высокозлокачественные

156. Диагностические мероприятия.

Диагностика сарком мягких тканей включает:

тщательный сбор анамнеза;

физикальное обследование (визуальное и пальпаторное);

ультразвуковое исследование зоны локализации опухоли;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

компьютерную рентгенотомографию анатомической области поражения (выполняется при местно-распространенных или глубокозалегающих опухолях);

при отсутствии возможности выполнить компьютерную рентгенотомографию выполняется обзорная рентгенография зоны локализации опухоли;

магнитно-резонансную томографию (выполняется при локализации опухоли в непосредственной близости к костям осевого скелета);

ангиографию магистральных сосудов в области распространения опухоли (выполняется при больших опухолях конечностей, плечевого и

тазового поясов и подозрении на вовлечение в опухолевый процесс крупных магистральных сосудов);

морфологическую верификацию опухоли с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (трепано- или открытая биопсия); при небольших или глубокозалегающих опухолях трепанобиопсию выполняют под ультрасонографическим или рентгенотомографическим контролем, в сложных диагностических случаях для установления нозологической формы заболевания проводится иммуногистохимическое исследование (для гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) обязательно определение CD117);

цитологическую верификацию опухоли (не исключает гистологической верификации):

при изъязвленной опухоли – взятие мазков-отпечатков,

при неизъязвленной опухоли – мазки-отпечатки биопсийного материала;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки (компьютерная томография у операбельных пациентов);

остеосцинтиграфию (выполняется при подозрении на наличие метастатического поражения костей).

156.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

156.2. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

157. Общие принципы лечения.

Хирургический метод в качестве самостоятельного вида используется при лечении первичных высокодифференцированных опухолей (T1a) при условии возможности выполнения радикального хирургического вмешательства. В остальных случаях лечение комбинированное или комплексное, ведущим и решающим компонентом которого является хирургическое удаление опухоли.

Лечебная программа строится с учетом гистологической степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли.

Особенности анестезиологического обеспечения:

оперативные вмешательства по поводу сарком мягких тканей выполняются под наркозом или проводниковой анестезией (при наличии противопоказаний к наркозу);

трепанобиопсия выполняется под местной 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 и при невозможности выполнить радикальное удаление опухоли в связи с ее местной распространенностью);

в случае нерадикального удаления опухоли (R1, R2) при потенциальной возможности выполнения радикального хирургического вмешательства показана реоперация.

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. Широкое иссечение. При этой операции опухоль удаляют в пределах анатомической зоны, в едином блоке с псевдокапсулой и отступя от видимого края опухоли на 4–6 см и более. Широкая местная резекция применяется при опухолях низкой степени злокачественности, поверхностных, располагающихся выше поверхностной фасции, в коже, подкожной клетчатке (небольшие фибросаркомы, липосаркомы, десмоиды, дерматофибросаркомы).

157.2.3. Радикальная органосохраняющая операция. Эта операция предпринимается при глубоко располагающихся саркомах высокой степени злокачественности. Она предусматривает удаление опухоли и окружающих ее нормальных тканей с включением в единый блок фасций и неизмененных окружающих мышц, которые удаляются полностью с отсечением у места прикрепления. При необходимости производят резекцию сосудов, нервов, костей, прибегая одномоментно к соответствующим реконструктивным пластическим операциям на сосудах, нервах, костях, суставах. Органосохраняющие и функционально-щадящие хирургические вмешательства при местно-распространенных злокачественных опухолях мягких тканей конечностей выполняются исключительно в рамках комбинированного и комплексного лечения.

Контроль радикальности оперативного вмешательства осуществляют путем срочного интраоперационного гистологического исследования краев отсечения удаленного блока тканей.

157.2.4. Ампутации и экзартикуляции. Ампутация и экзартикуляция 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/или при неэффективности курсов неоадъювантного лечения. 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 в 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 должна составлять: на предплечье – 2 см, на голени – 3 см, на бедре – 4 см.

Противопоказаниями к проведению предоперационной лучевой терапии являются:

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

мультицентрическом росте опухоли (если не проводилась предоперационная лучевая терапия), а также при наличии резидуальной опухоли (R1, R2) при невозможности выполнить радикальное удаление опухоли. 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, 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 нерезектабельности опухоли проводится лучевая терапия по радикальной программе в 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) в пределах анатомической зоны.

159.2. IB стадия (T2a, T2b N0,NX M0, низкая степень злокачественности):

хирургическое удаление опухоли (T2a – широкое иссечение, T2b – радикальная сохранная операция) + курс послеоперационной лучевой терапии (необходимость определяется результатами окончательного гистологического исследования);

при местно-распространенной опухоли, когда невозможно выполнить на первом этапе радикальное хирургическое лечение, проводится курс предоперационной лучевой терапии (возможно в условиях локальной СВЧ-гипертермии);

с целью повышения эффективности неоадъювантного лечения при планировании органосохраняющего оперативного вмешательства в систему лечения включают методы регионарной химиотерапии (внутриартериальное введение химиопрепаратов, химиоэмболизация сосудов опухоли);

при образовании обширного раневого дефекта после хирургического удаления опухоли, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики: свободным кожным лоскутом, местными тканями, комбинированная кожная пластика, пластика перемещенными островковыми лоскутами на сосудистых ножках, аутотрансплантация комплексов тканей с использованием микрохирургической техники;

при невозможности выполнения органосохраняющего лечения, обусловленной местной распространенностью опухолевого процесса и неэффективностью неоадъювантного лечения, проводится ампутация конечности.

159.3. IIA стадия (T1a, T1b N0,NX M0, высокая степень злокачественности):

пред- или послеоперационная лучевая терапия + широкое иссечение опухоли;

при T1b проводится дополнительно 3–4 курса адъювантной полихимиотерапии;

при образовании обширного раневого дефекта после хирургического удаления опухоли, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики.

159.4. IIB стадия (T2a N0,NX M0, высокая степень злокачественности) – смотри пункт 159.5.

159.5. III стадия (T2b N0,NX M0, высокая степень злокачественности):

159.5.1. Хирургическое удаление опухоли (T2a – широкое иссечение, T2b – радикальная сохранная операция) + послеоперационная лучевая терапия + адъювантная химиотерапия в зависимости от клинического статуса больного по шкале ECOG:

при статусе больного 0-2 балла по шкале ECOG проводится 3-4 курса адъювантной полихимотерапии AD, DI; при рабдомиосаркоме рекомендуется проведение 4-х блоков DI, CyVADIC или VAIA; при саркомах мягких тканей семейства примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЭО) рекомендуется проведение 6-ти адъювантных блоков VAIA;

при статусе больного по шкале ECOG 3 балла адъювантная химиотерапия проводится в режиме монохимиотерапии 3-4 курсами доксорубицина;

при клиническом статусе по шкале ECOG 4 балла адъювантная химиотерапия не проводится;

159.5.2. При образовании обширного раневого дефекта, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики;

159.5.3. У больных с местно-распространенной опухолью, которую невозможно радикально удалить на первом этапе, обосновано проведение 2 (3) курсов неоадъювантной химиотерапии (1-я линия лечения) и предоперационной лучевой терапии;

при локализации опухоли на конечности с целью повышения эффективности системной неоадъювантной терапии в систему лечения допустимо включать внутриартериальное введение химиопрепаратов, химиоэмболизацию сосудов опухоли и локальную СВЧ-гипертермию.

при невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства после проведения неоадъювантного лечения дополнительно проводится 3-4 курса химиотерапии (2-я линия лечения).

159.5.4. У больных с местно-распространенной опухолью, локализующейся на конечности при невозможности выполнения радикального органосохраняющего хирургического вмешательства после проведения неоадъювантного лечения (химиотерапия + лучевая терапия) производится ампутация и дополнительно проводится 3-4 курса адъювантной химиотерапии (2-я линия лечения).

159.6. IV стадия (любая T N1 M0, любая степень злокачественности):

комплексное лечение проводится по принципам лечения сарком мягких тканей I–III стадий с учетом степени дифференцировки опухоли и местного распространения опухолевого процесса;

хирургический компонент предусматривает, кроме вмешательства на первичном очаге (органосохраняющая или органоуносящая операция), типичную регионарную лимфодиссекцию, которая выполняется одномоментно с операцией на первичной опухоли (одноблочно или поэтапно) либо в отсроченном порядке (в зависимости от зоны поражения и общего состояния больного).

159.7. IV стадия (любая T и N M1, любая степень злокачественности):

проводится паллиативное и симптоматическое лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция) в зависимости от клинического статуса больного по шкале ECOG;

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 рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция). Выбор второй линии химиотерапии, зависит от ранее использованных лекарств.

Схемы полихимиотерапии:

160.1. 1-я линия лечения.

160.1.1. AD: доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 750 мг/м^2 внутривенно в течение15-30 мин в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

160.1.2. DI: доксорубицин 50 мг/м^2/день внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

ифосфамид 5000 мг/м^2/день внутривенно после введения доксорубицина в течение 24-х часов в 1-й день;

месна 600 мг/м^2 внутривенно в течение 5-10 мин до введения ифосфамида,

затем 2500 мг/м^2 внутривенно в течение 24-х часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м^2 в течение 12 ч после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-2 дни;

интервал между курсами 3 недели.

160.1.3. CyVADIC: циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин во 2-й день;

винкристин 1мг/м^2 внутривенно (максимально 2 мг) в 1-й, 8-й и 15-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 250 мг/м^2 внутривенно в течение 15-30 мин с 1 по 5 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

160.1.4. VAIA: винкристин 1,5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса с пред- и постгидратацией;

месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин 0,5 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й, 2-й и 3-й дни каждого четного курса;

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-3 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

160.1.5. Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м^2 или развития химиорезистентности) – при статусе по шкале ECOG 3 балла (в адъювантном режиме проводится 3-4 курса).

160.1.6. иматиниб 400 мг/день внутрь (при GIST) до развития химиорезистентности – в адъювантном режиме не проводится.

160.2. 2-я линия лечения.

160.2.1. IVA (при выбранной кумулятивной дозе доксорубицина):

винкристин 1,5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

ифосфамид 3000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2-й дни (при необходимости увеличения дозы ифосфамида возможно его введение в 3-й день, при этом курсовая доза составит 9 г/м^2);

месна 3000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2 дни (при введении ифосфамида в 1-3 дни месна вводится в рекомендуемых дозах в 1-3 дни), 300 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин 1,5 мг/м^2 внутривенно (максимально 2 мг) струйно в 1-й день,

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-3 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

160.2.2. EVAIA: этопозид 150 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса;

винкристин 1,5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни;

месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин 0,5 мг/м^2 внутривенно струйно в 1, 2 и 3-й дни каждого четного курса;

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-3 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

160.2.3. Доксорубицин 25 мг/м^2/день внутривенно в виде 20-30 мин в 1-3 дни;

ифосфамид 2000 мг/м^2/день внутривенно в виде 3-х часовой инфузии 1-5 дни;

месна 400 мг/м^2 в течение 3-х часовой инфузией одновременно с введением первой дозы ифосфамида, затем в дозе 1200 мг/м^2/день в 1-5 дни непрерывная инфузия на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-6 день;

интервал между курсами 3-4 недели.

160.2.4. CEV (при рабдомиосаркоме): карбоплатин 500 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин в 1-й день,

эпирубицин 150 мг/м^2 (максимальная доза 225 мг) внутривенно в течение 6 ч в 1-й день;

винкристин 1,5 мг/м^2 (максимальная доза 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

160.2.5. Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м^2 или развития химиорезистентности).

160.2.6. Иматиниб 400 мг/день внутрь (при GIST) до развития химиорезистентности.

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).

компьютерная рентгенотомография, магниторезонансная томография 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%). До настоящего времени забрюшинную опухоль часто устанавливают во время операции, выполняемой по поводу ошибочного диагноза рака органов брюшной полости, малого таза и др. или хирургического заболевания (забрюшинный абсцесс, инфильтрат, гематома, грыжа, кишечная непроходимость, аппендицит). Нестандартная ситуация на операционном столе приводит к тому, что обнаруженная забрюшинная опухоль часто не удаляется, больной признается инкурабельным и ему отказывают в специальном противоопухолевом лечении. Поэтому обследование и лечение больных 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 хирургии. 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.

Все вышеизложенное диктует необходимость концентрации больных неорганными опухолями забрюшинного пространства в одном крупном научно-практическом центре. Поэтому больные с неорганными забрюшинными опухолями (злокачественная, доброкачественная, первичная, рецидивная, метастатическая) или с подозрением на ее наличие должны направляться в ГУ НИИОиМР им. Н.Н. Александрова.

162.1. Гистологическая классификация.

Неорганные опухоли забрюшинного пространства являются частным случаем опухолей мягких тканей. Исходя из особенностей гистогенеза новообразований забрюшинного пространства, выделяют следующие группы опухолей и опухолеподобных заболеваний:

162.1.1. Опухоли мезодермального происхождения:

опухоли из жировой ткани (липома, липосаркома);

опухоли из соединительной ткани (фиброма, гистиоцитома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома и др.);

опухоли из элементов сосудистой стенки (ангиома, ангиосаркома);

опухоли из мышечной ткани (гладкомышечные: лейомиома, лейомиосаркома; поперечно-полосатомышечные: рабдомиома, рабдомиосаркома);

опухоли из первичной мезенхимы (мезенхимома, злокачественная мезенхимома);

смешанные варианты, состоящие из клеточных элементов различных тканей;

редкие опухоли (экстраоссальная остеосаркома, хондросаркома, синовиальная саркома).

162.1.2. Опухоли нейрогенного происхождения:

из периферических нервов (шваннома, злокачественная шваннома);

из симпатических ганглиев (ганглионеврома, нейробластома, симпатикобластома);

из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации (нехромаффинная параганглиома, вненадпочечниковая феохромоцитома, злокачественные и доброкачественные).

162.1.3. Опухоли из эмбриональных остатков закладки урогенитального тракта:

хорионкарцинома, мезонефрома, внегонадная семинома.

162.1.4. Опухоли из эмбриональных остатков одного, двух или всех трех зародышевых листков:

тератомы, мезотелиомы, кисты: дермоидные, энтерогенные и т.д.

162.2.Лимфомы забрюшинного пространства и метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов к собственно опухолям забрюшинного пространства не относят.

163. TNM классификация.

Отдельной классификации для неорганных опухолей забрюшинного пространства нет. Большая часть злокачественных опухолей классифицируются в соответствии с TNM для сарком мягких тканей. Забрюшинные новообразования относятся к глубокорасположенным опухолям, фактически всегда имеют диаметр более 5 см.

163.1. T – первичная опухоль.

T1b – глубокая опухоль до 5 см в наибольшем измерении.

T2b – глубокая опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

163.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния лимфатических узлов.

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

N1 – есть признаки поражения матастазами лимфатических узлов.

163.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

163.4. Группировка по стадиям (таблица 41).

Таблица 41

Стадия IA	T1b	N0	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2b	N0	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1b	N0	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия III	T2b	N0	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IV	Любая T Любая T	N1 N	M0 M1	Любая степень злокачественности Любая степень злокачественности

164. Диагностические мероприятия.

164.1. Методы первичной диагностики:

тщательный сбор анамнеза;

физикальное обследование;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с выполнением трепанобиопсии опухоли (при невозможности выполнения трепанобиопсии выполняют лапароскопическую инцизионную биопсию);

цитологическое и гистологическое исследование тканей, полученных в результате биопсии;

магнитно-резонансная томография или компьютерная томография с болюсным усилением (при отсутствии возможности болюсного усиления выполняют ангиографию).

164.2. Методы уточняющей диагностики (выполняются по показаниям):

эндоскопические методы;

рентгеноконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта, почек, мочеточников, мочевого пузыря;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки.

164.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

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

164.4. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

165. Общие принципы лечения.

Лечение проводится исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. Ведущим компонентом лечения больных высокодифференцированными (низкозлокачественными) неорганными опухолями забрюшинного пространства является хирургический метод. При низкодифференцированных (высокозлокачественных) опухолях лечение комбинированное и комплексное с включением общей электромагнитной высокочастотной гипертермии с полихимиотерапией как в неоадъювантном, так и в адъювантном режимах. При первично-нерезектабельных низкодифференцированных новообразованиях в систему лечения включают предоперационную лучевую терапию в СОД 40-46Гр в режиме классического фракционирования. После условно радикальных и паллиативных операций при любой степени злокачественности опухоли проводится лучевая терапия на остаточную опухоль или ложе опухоли в СОД 70 Гр в режиме классического фракционирования (с учетом дозы предоперационной лучевой терапии, если таковая проводилась).

165.1. Основные принципы оперативных вмешательств.

Тщательное планирование операции с учетом данных о распространенности опухолевого процесса и взаимоотношений опухоли с окружающими органами и структурами.

Оперативный доступ должен обеспечивать широкие возможности для ревизии брюшной полости и забрюшинного пространства, манипуляции с опухолью и соседними органами и магистральными сосудами.

Обеспечение стандартной экспозиции брюшинной полости, коррекция хирургического доступа с помощью самоудерживающихся ретракторов.

Превентивное выделение проксимальных и дистальных отрезков сосудов и мочеточников и взятие их на турникеты.

Центростремительное направление диссекции с поэтапным выделением опухоли в доступных местах и последующим смещением образования для облегчения доступа к труднодоступным участкам.

Осторожное выделение задней поверхности опухоли, так как обычно этот этап осуществляется без визуального контроля и сопровождается самым большим количеством интраоперационных осложнений (кровотечения, ранения внутренних органов).

Обязательное взятие для гистологического исследования краев отсечения опухоли от нормальных тканей.

Необходимы достаточный запас препаратов крови и материал для возможного сосудистого и костного протезирования.

165.2. Основные типы оперативных вмешательств.

165.2.1. Радикальная операция – удаление всей опухоли (при необходимости выполняется резекция или удаление вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов). Разновидности радикальной операции: локальная эксцизия и широкая резекция.

Радикальные операции в зависимости от метода удаления опухоли следующие:

удаление всей массы опухоли в едином блоке (наиболее распространенный способ и самый благоприятный);

подкапсульное выделение опухоли с последующим иссечением капсулы;

кускование опухоли.

165.2.2. Условно радикальная операция (наличие микроочагов опухолевого роста в краях отсечения новообразования от нормальных тканей).

Паллиативная операция (наличие макроскопически определяемой резидуальной опухоли).

Циторедуктивная операция – любая операция на первичном очаге при наличии отдаленных метастазов.

При наличии верифицированных метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется подвздошно-парааортальная лимфодиссекция.

165.3. Лечение по стадиям.

Лечение проводится в зависимости от стадии опухолевого процесса, объема опухоли и степени ее злокачественности.

Стадия I.

Радикальное хирургическое удаление опухоли.

Стадия II.

Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия + 3-4 курса адъювантной химиотерапии.

Стадии III и IV.

Многокомпонентное лечение по индивидуальным программам с применением хирургического компонента, общей электромагнитной гипертермии с полихимиотерапией и/или лучевой терапией.

165.3.1. Схема полихимиотерапии при гипертермии:

1-й день – сеанс общей гипертермии + доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно;

2-й день – цисплатин 90–100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией.

Курс лечения повторяется через 3-6 недель.

При использовании гипертермии в неоадъювантном режиме после 2 сеансов оценивается эффект с помощью компьютерной томографии (КТ). Определяются и сравниваются объемы опухоли до начала лечения и перед операцией. После операции при гистологическом исследовании оценивается степень посттерапевтического патоморфоза удаленной опухоли и устанавливаются показания к проведению повторных сеансов общей гипертермии с полихимиотерапией и/или лучевой терапии.

165.3.2. При наличии противопоказаний к проведению гипертермии возможно проведение 3-4 курсов адъювантной химиотерапии.

165.3.2.1. AD: доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 750 мг/м^2 внутривенно в течение15-30 мин в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

165.3.2.2. DI: доксорубицин 50 мг/м^2/день внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

ифосфамид 5000 мг/м^2/день внутривенно после введения доксорубицина в течение 24-х часов в 1-й день;

месна 600 мг/м^2 внутривенно в течение 5-10 мин до введения ифосфамида, затем 2500 мг/м^2 внутривенно в течение 24-х часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м^2 в течение 12 ч после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации 2 л/м^2/день 1-2 дни;

интервал между курсами 3 недели.

165.3.2.3. CyVADIC: циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин во 2-й день;

винкристин 1мг/м^2 (максимально - 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 250 мг/м^2 внутривенно в течение 15-30 мин с 1 по 5 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

165.3.2.4. Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м^2 или развития химиорезистентности).

165.4. Лечение рецидивов.

При рецидивах забрюшинных опухолей выполняется хирургическое вмешательство. Если возможности других методов противоопухолевой

терапии не исчерпаны, лечение проводится по индивидуальным программам.

166. Наблюдение, сроки и объем обследования.

166.1. Диспансерное наблюдение за больными осуществляется после окончания лечения по следующей схеме:

166.1.1. в течение первых двух лет:

УЗИ брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца,

КТ брюшной полости и таза,

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – каждые 6 месяцев;

166.1.2. с третьего года наблюдения:

УЗИ органов брюшной полости и таза – каждые 6 месяцев,

КТ брюшной полости и таза – по показаниям,

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год.

ГЛАВА 19
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ (С40, 41)

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. Определенная роль придается травме. 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.

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей костей уменьшилось со 146 случаев в 1996 г. до 87 – в 2005 году (в 1,6 раза). Из вновь заболевших злокачественными опухолями этой локализации в 2005 г. 44 случая пришлось на мужское население республики, 43 – на женское. Из вновь выявленных больных у 21 пациента (24,1%) была установлена I стадия заболевания, у 18 (20,7%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики злокачественными опухолями костей составил 0,9‰, для мужчин – 1,0‰, для женщин – 0,8‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,7‰, 0,8‰, 0,7‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 55 больных злокачественными опухолями костей (32 мужчины и 23 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,6%000, 0,7‰ – у мужчин и 0,4‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,4‰, 0,6‰, 0,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 31,1%, у мужчин – 29,6%, у женщин – 32,7%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,63 – среди всего населения, 0,73 – у мужчин, 0,53 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 911 больных (433 мужчины и 478 женщин). Болезненность в целом по республике составила 9,3‰, 9,4‰ – у мужчин и 9,2‰ – у женщин.

167. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2002).

167.1. Хрящевые опухоли.

167.1.1. Хондросаркома

центральная, первичная и вторичная;

периферическая;
дедифференцированная;
мезенхимальная;
светлоклеточная.
167.2. Остеогенные опухоли.
Остеосаркома
классическая: хондробластическая; фибробластическая; остеобластическая;
телангиэктатическая;
мелкоклеточная;
центральная низко злокачественная;
вторичная;
паростальная;
периостальная;
высокозлокачественная поверхностная.
167.3. Соединительнотканные опухоли.
Фибросаркома
167.4. Фиброгистиоцитарные опухоли.
Злокачественная фиброзная гистиоцитома.
167.5. Саркома Юинга/Примитивная нейроэктодермальная опухоль.
Саркома Юинга.
167.6. Гематопоэтические опухоли.
Плазмоцитарная миелома*.
Злокачественная лимфома, БДУ.
167.7. Гигантоклеточные опухоли.
Злокачественная гигантоклеточная опухоль.
167.8. Нотохордальные опухоли.
Хордома
167.9. Сосудистые опухоли.
Ангиосаркома
167.10. Гладкомышечные опухоли.
Лейомиосаркома
167.11. Жировые опухоли.
Липосаркома
167.12. Разнообразные опухоли.
Метастатические злокачественные опухоли.

* в клинических протоколах диагностика и лечение данной нозологической формы не рассматривается.

168. TNM классификация.

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной/юкстакортикальной остео- и

юкстокортикальной хондросаркомы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень злокачественности.

168.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

168.2. 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.

168.3. 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.

168.4. 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.

168.5. pTNM патогистологическая классификация.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

168.6. G – гистопатологическая степень злокачественности (таблица 42).

Таблица 42

Таблица перевода трех- и четырехстепенной системы к двухстепенной системе (низкая против высокой степени злокачественности)

TNM двухстепенная система	Трехстепенная система	Четырехстепенная система
Низкая степень злокачественности	G1	G1 G2
Высокая степень злокачественности	G2 G3	G3 G4

Примечание. Саркома Юинга классифицируется как высокозлокачественная.

168.7. Группировка по стадиям (таблица 43).

Таблица 43

Стадия IA	T1	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия 1B	T2	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIAT1	T2	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

168.8. Резюме (таблица 44).

Таблица 44

Кости	
T1	≤ 8 см
T2	> 8 см
T3	прерывистая опухоль в первичном очаге
N1	Регионарные лимфатические узлы
M1a	Легкое
M1b	Другие места
	Низкозлокачественные
	Высокозлокачественные

169. Диагностические мероприятия.

169.1. Клинический минимум диагностики сарком костей включает:

тщательный 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 рентгенотомографию или магнитно-резонансную томографию пораженной области (исследование не проводят, если на первом этапе лечения выполняется ампутация конечности);

артериографию (выполняется при большом мягкотканном компоненте опухоли, локализующемся в области прохождения крупных магистральных сосудов);

остеосцинтиграфию;

для мужчин старше 40 лет – ПСА;

для женщин старше 40 лет – маммография;

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 и степени дифференцировки опухоли (открытая ножевая биопсия имеет преимущества перед трепано-биопсией):

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;

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;

компьютерную томографию органов грудной клетки;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

169.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

169.3. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

Эхо-КГ.

170. Общие принципы лечения.

Основными критериями для выработки лечебной тактики являются гистологический тип новообразования, биологические особенности опухоли (степень злокачественности), размеры, объем, локализация и распространенность опухоли.

170.1. Основные принципы лечения:

хирургическое лечение проводится при высокодифференцированных опухолях: хондросаркоме, фибросаркоме, паростальной саркоме;

комбинированное и комплексное лечение с обязательным включением хирургического компонента проводится при: остеосаркоме, злокачественной фиброзной гистиоцитоме, других низкодифференцированных опухолях костей;

комплексное лечение с использованием лучевой и химиотерапии (в ряде случаев с включением хирургического компонента) применяется при: саркоме Юинга, периферической PNET, лимфоме кости.

170.2. Хирургические операции при опухолях костей.

170.2.1. Ампутации и экзартикуляции (в том числе межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение и др.) выполняются в рамках радикального лечения или с паллиативной целью при далеко зашедшем опухолевом процессе (патологический перелом, инфицирование тканей, выраженная интоксикация). Ампутации при злокачественных опухолях выполняют, как правило, за пределами пораженных костей, руководствуясь схемой уровней ампутации, предложенной B. Coley (1960).

170.2.2. 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.

К числу типичных органосохраняющих операций относятся:

краевая резекция (применяется исключительно 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 рентгенологически установленного края опухолевого поражения на 5–6 см);

экстирпация всей пораженной опухолью кости с замещением кости аллотрансплантатом (эндопротезом) или без замещения.

170.2.2.1. Противопоказания к органосохраняющим оперативным вмешательствам:

вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка;

патологические переломы;

инфицирование тканей в зоне опухоли;

обширное опухолевое поражение мышц.

171. Лечение отдельных нозологических форм наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей костей.

171.1. Остеосаркома.

Основным видом лечения является сочетание радикального хирургического удаления опухоли и химиотерапии. При нерезектабельных опухолях возможно включение в систему паллиативного лечения лучевой терапии.

171.1.1. II A, II B, III (T1-T3 N0,NX M0) стадии.

171.1.1.1.Лечение начинают с двух курсов неоадъювантной химиотерапии с использованием следующей схемы:

цисплатин 100 мг/м^2 внутривенно в 1-й день в виде 24-часовой инфузии с постгидратацией;

доксорубицин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1, 2 и 3-й дни;

интервал между курсами 3 недели.

171.1.1.2.Операция выполняется сразу после восстановления гематологических показателей. Химиотерапия возобновляется через 2 недели. Если оперативное лечение по каким-либо причинам откладывается, проводится еще один (третий) предоперационный курс.

Объем оперативных вмешательств:

сегментарная резекция трубчатой кости с одномоментной костной ауто-, аллопластикой или эндопротезированием;

при локализации резектабельных опухолей в лопатке, ребре, грудине, локтевой и малой берцовой кости, костях таза и др. выполняется экстирпация всей пораженной кости;

при невозможности выполнения органосохраняющего лечения в связи с местной распространенностью опухоли и отсутствием клинического эффекта после проведения неоадъювантного лечения проводится ампутация конечности.

171.1.1.3.При низкой степени ПТИ (≥ 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли, 1-2-я степень) проводится 4 курса полихимиотерапии, включающих высокодозный метотрексат (HD-MTX) и ифосфамид (8-9-й день в дозе 3 г/м^2/сут в виде 4-часовой инфузии на фоне пре-и постгидратации с одновременным назначением антидота (месна в дозе 3 г/м^2/сут). Курсы повторяют каждые 3-4 недели. Режим введения HD-MTX в дозе 8 г/м^2 (1-й день) предусматривает проведение пре- (не менее 12 ч) и постгидратации (не менее 72 ч) в объеме 2л/м^2. Одновременно проводится ощелачивание мочи из расчета 100 мл/м^2 5% раствора бикарбоната натрия. Непосредственно 4-часовое введение MTX начинают при pH мочи выше 7,4. После окончания инфузии MTX на протяжении 2 суток продолжается гидратация и ощелачивание мочи. Применение кальция фолината в дозе 15 мг/м^2 начинают спустя 24 часа после окончания инфузии MTX каждые 6 часов, всего 18 введений. При замедленном выведении MTX доза кальция фолината увеличивается до 50-100 мг/м^2 и вводят через 3-часовые интервалы до полного исчезновения MTX в сыворотке крови. С целью контроля за выведением MTX и предупреждения его токсичности проводится определение концентрации препарата в плазме крови на 0, 24, 48 и 72 ч после окончания инфузии. Уровень MTX в плазме крови через 24 ч выше 10 мкмоль/л, через 48 ч выше 2 мкмоль/л и через 72 ч выше 0,2 мкмоль/л относится к признакам угрожающей токсичности.

171.1.1.4.При низкой степени ПТИ и наличии противопоказаний для использования HD-MTX возможно применение карбоплатина и этопозида:

этопозид 150 мг/м^2 внутривенно в виде 1- часовой инфузии 1-4 день;

карбоплатин 150 мг/м^2 внутривенно в виде 1- часовой инфузии 1-4 день;

интервал между курсами 3-4 недели.

171.1.1.5.При высокой степени ПТИ (<10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли, 3-4-я степень) проводится 4 курса полихимиотерапии, включающих доксорубицин и цисплатин.

171.1.2. 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.

171.1.3. 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.

171.1.4. При возврате заболевания проводится вторая линия химиотерапии, которая зависит от ранее проведенного химиотерапевтического лечения. Если не применялся HD-MTX, то его использование является методом выбора.

171.2. Саркома Юинга.

Основным видом терапии является системная химиотерапия и локальное лечение опухоли (лучевое, оперативное).

171.2.1. 1-й этап: индукционная химиотерапия.

Включает 4 курса химиотерапии с 3-недельным интервалом между ними.

Схемы химиотерапии определяются исходным объемом первичного опухолевого очага.

171.2.1.1. При объеме опухоли < 150 мл и отсутствии метастазов (группа стандартного риска) на первом этапе проводят химиотерапию по следующей схеме:

Винкристин 1,5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день каждого курса.

Доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии.

Ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса с пред- и постгидратацией.

Месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида.

Дактиномицин 0,5 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й, 2-й и 3-й дни каждого четного курса.

171.2.1.2. При объеме опухоли ≥ 150 мл и/или наличии метастазов (группа высокого риска) на первом этапе проводят химиотерапию по следующей схеме:

Этопозид 150 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса.

Винкристин 1,5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день каждого курса.

Доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии.

Ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса с пред- и постгидратацией.

Месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида.

Дактиномицин 0,5 мг/м^2 внутривенно струйно в 1, 2 и 3-й дни каждого четного курса.

171.2.2. 2-й этап: локальное лечение (хирургическое, лучевое, комбинированное)

171.2.2.1. В случаях, когда опухоль была первично резектабельной, а также в тех случаях, когда опухоль была первично нерезектабельной, но после 4-х курсов индукционной химиотерапии стала резектабельной, производится органосохраняющее хирургическое вмешательство.

При исходном поражении регионарных лимфатических узлов выполняется регионарная лимфаденэктомия.

171.2.2.2. 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.

171.2.2.3. Если в результате индукционной химиотерапии получена полная или значительная клиническая регрессия опухоли альтернативой хирургическому вмешательству может являться лучевая терапия, которую 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.

171.2.2.4. 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.

171.2.2.5. Градации чувствительности к химиотерапии:

хорошая: ≤ 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли (3-4-я степени патоморфоза по Huvos);

низкая: ≥ 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли (1-2-я степени патоморфоза по Huvos).

171.2.2.6. Дозы лучевой терапии.

171.2.2.6.1. Резекция кости в пределах опухоли – СОД 60-66 Гр.

171.2.2.6.2. Краевая резекция при хорошей чувствительности к химиотерапии – СОД 46-50 Гр.

171.2.2.6.3. Краевая резекция при низкой чувствительности к химиотерапии – СОД 56-60 Гр.

171.2.2.6.4. Радикальная резекция при хорошей чувствительности к химиотерапии – лучевая терапия не проводится.

171.2.2.6.5. Радикальная резекция при низкой чувствительности к химиотерапии – СОД 46-50 Гр.

171.2.2.6.6. 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 ампутация (экзартикуляция) конечности или удаление пораженной плоской кости.

171.2.2.4. IV стадия (любая T N0 M1a-b).

171.2.2.4.1. Лучевая терапия:

на первичный опухолевый очаг в СОД 56-66 Гр;

при метастазах в легких – лучевое воздействие на весь объем обоих легких (поочередно) РОД 3,3 Гр 3 раза в неделю (через день), СОД 13,2 Гр и дополнительное локальное облучение метастазов в СОД до 30 Гр.

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 (одиночных) метастаза(ов) в легком или его значительной регрессии после проведения химиолучевого лечения и излеченности первичного опухолевого очага производится хирургическое вмешательство на легком.

171.2.3. 3-й этап: консолидирующая химиотерапия.

Проводится по тем же схемам и режимам как и на этапе индукции. Общее количество курсов химиотерапии составляет 12-15 (от начала лечения).

171.2.4. Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция). Выбор второй линии химиотерапии, зависит от ранее использованных лекарств.

171.3. Хондросаркома.

171.3.1.Объем оперативного вмешательства и метод лечения больных хондросаркомой зависят от локализации опухоли, размеров очага поражения и степени злокачественности. Лечение хондросарком низкой степени злокачественности хирургическое. Основным методом лечения хондросаркомы G1-3 или светлоклеточной является радикальное хирургическое удаление опухоли с одномоментной пластикой (по показаниям). При нерезектабельной опухоли или когда невозможности выполнить органосохраняющее вмешательство и отказе больного от ампутации проводится фотонная лучевая терапия в СОД 66-70 Гр (РОД 2 Гр).

171.3.2. При рецидиве дедифференцированной хондросаркомы возможно применение полихимиотерапии по протоколу остеосаркомы.

171.3.3. При рецидиве мезенхимальной хондросаркомы возможно применение полихимиотерапии по протоколу саркомы Юинга. При резектабельных рецидивах выполняется хирургическое вмешательство и послеоперационная лучевая терапия по показаниям.

171.3.4. Основные типы оперативных вмешательств при хондросаркомах низкой степени злокачественности:

171.3.4.1. При локализации опухоли в трубчатых костях – сегментарная резекция кости с замещением дефекта ауто- или аллотрансплантатом, эндопротезирование;

171.3.4.2. При локализации опухоли в крыле подвздошной кости, лопатке, малоберцовой, локтевой и других костях – сегментарная резекция или экстирпация кости;

171.3.4.3.При наличии противопоказаний к органосохраняющему лечению выполняется ампутация или экзартикуляция конечности, иногда вместе с половиной таза или плечевого пояса.

171.3.4.4.Лечение рецидивов заболевания (хирургическое, комбинированное, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция).

172. Наблюдение, сроки и объем обследования.

172.1. При остеосаркоме наблюдение проводится:

в течение первых двух лет после завершения лечения – каждые 3 месяца;

в течение третьего года – каждые четыре месяца;

в течение четвертого и пятого года каждые 6 мес. и далее – ежегодно.

172.2. При остеосаркоме обследование включает:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

пальпацию всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенографию органов грудной клетки – при каждом обследовании (при выполнении КТ рентгенография не производится);

КТ органов грудной клетки 1 раз в 6 мес в течение 1 года наблюдения, 1 раз в год – на втором году наблюдения, в последующем – по показаниям;

остеосцинциграфию (по показаниям);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев.

172.3. 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.

172.4. При саркоме Юинга обследование включает:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

рекомендуется МРТ/КТ области первичного опухолевого очага каждые 6 мес. в течение первых двух лет;

пальпацию всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенографию органов грудной клетки – в течение первых 2-х лет каждые 3 мес. (при выполнении КТ рентгенография не производится), далее 1 раз каждые 6 месяцев;

КТ органов грудной клетки 1 раз в год в течение первых 2-х лет, в последующем – по показаниям;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев.

172.5. При низкозлокачественных хондросаркомах наблюдение проводится: каждые 6 мес. в течение 2-х лет и далее ежегодно. Обследование включает:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре,

рентгенографию органов грудной клетки при каждом осмотре.

172.6. При умеренно высокозлокачественных хондросаркомах наблюдение проводится:

в течение первых пяти лет после завершения лечения – каждые 3-6 месяцев и далее ежегодно в течение не менее 10 лет.

Обследование включает:

локальный клинический и рентгенологический контроль – при каждом осмотре;

пальпацию всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенографию органов грудной клетки при каждом осмотре;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев.

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 случаев заболевания меланомой кожи в Беларуси увеличилось в 1,4 раза: с 386 в 1996 году до 534 – в 2005 г. Из вновь заболевших этой патологией в 2005 г. 195 случаев приходилось на мужчин и 339 – на женщин. Из числа вновь выявленных больных у 162 пациентов (30,3%) была установлена I стадия заболевания, у 233 (43,6%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики меланомой кожи составил 5,4‰, для мужчин – 4,3‰, для женщин – 6,5‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 3,7‰, 3,3‰, 4,2‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 211 больных (91 мужчина и 120 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 2,2‰, 2,0‰ – у мужчин и 2,3‰ – у женщин, а стандартизованный – 1,4‰, 1,6‰, 1,2‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 11,9%, у мужчин – 17,7%, у женщин – 8,3%. Соотношение смертности и заболеваемости меланомой кожи выглядело следующим образом: 0,39 – среди всего населения, 0,47 – у мужчин, 0,35 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 3769 больных меланомой кожи (1080 мужчин и 2689 женщин). Болезненность в целом по республике составила 38,5‰, 23,6‰ – у мужчин и 51,54‰ – у женщин.

173. Гистологическая классификация (приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы).

Меланома in situ.

Злокачественная меланома без дополнительных уточнений (далее – БДУ).

Поверхностно распространяющаяся меланома.

Узловая меланома.

Лентигино меланома, злокачественная.

Акральная лентигинозная меланома.

Десмопластическая меланома.

Эпителиоидно-клеточная меланома.

Веретеноклеточная меланома.

Баллоноклеточная меланома.

Голубой невус, злокачественный.

Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе.

Беспигментная меланома.

Злокачественная меланома регрессирующая.

Злокачественная меланома в пограничном невусе.

Лентигинозная меланома слизистой оболочки.

Смешанная эпителиоидная и веретеноклеточная меланома.

174. TNM классификация.

174.1. 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).

Примечание. pTX включает срезанную или регрессировавшую меланому.

pT1 – меланома толщиной 1 мм или менее.

pT1a – уровень инвазии по Clark II или III без изъязвления.

pT1b – уровень инвазии по Clark IV или V или с изъязвлением.

pT2 – меланома толщиной более 1 мм , но не превышающая 2 мм.

pT2a – без изъязвления.

pT2b – с изъязвлением.

pT3 – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм.

pT3a – без изъязвления.

pT3b – с изъязвлением.

pT4 – меланома толщиной более 4 мм.

pT4a – без изъязвления.

pT4b – с изъязвлением.

174.2. 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 в регионарных лимфатических сосудах.

N2a – клинически не выявляемые (микроскопический) метастазы.

N2b – клинически явные (макроскопический) метастазы.

N2c – сателлит(ы) 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 сателлит(ы) с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).

Примечание. К сателлитам относятся опухолевые гнезда или узлы (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов.

174.3. 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 в сыворотке крови.

174.4. pN – регионарные лимфатические узлы.

pN-категории соответствуют N-категориям.

PN0 – гистологическое исследование обычно включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, а их количество меньше 6, это классифицируется как pN0. Если N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции, это классифицируется как pN0(sn). При одиночном метастазе, который был установлен путем биопсии сторожевого узла, указывается pN1(sn).

174.5. pM – отдалённые метастазы

pM-категории соответствуют M-категориям.

174.6. Группировка по стадиям (таблица 45).

Таблица 45

Стадия 0	p Tis	N0	M0
Стадия I	p T1	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия 1B	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0

Стадия IIC	p T4b	N0	M0
Стадия III	любая pT	N1-3	M0
Стадия IIIA	p T1a–4a	N1a, 2a	M0
Стадия IIIB	p T1a–4a	N1b,2b, 2c	M0
	p T1b–4b	N1a, 2a, 2c	M0
Стадия IIIC	p T1b–4b	N1b, 2b	M0
	любая pT	N3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

174.7. Резюме (таблица 46).

Таблица 46

pT1a	≤1 мм, уровень инвазии II или III, без изъязвления
pT1b	≤1 мм, уровень инвазии IV или V, или изъязвление
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

175. Диагностические мероприятия.

Тщательный сбор анамнеза: осмотр кожных покровов всего тела, в том числе волосистой части головы, половых органов и перианальной зоны, пальцевое исследование прямой кишки;

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 компьютерная томография таза при метастазах в пахово-подвздошных лимфатических узлах;

цитологическое исследование мазков-отпечатков новообразования (при изъязвленной поверхности опухоли);

при отсутствии изъязвления – эксцизионная биопсия со срочным интраоперационным гистологическим исследованием;

при наличии увеличенных или измененных (данные УЗИ) лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (при неинформативности – эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла);

биопсия сторожевого лимфатического узла может выполняться в клиниках, имеющих опыт применения методики;

при наличии клинических симптомов поражения костной системы и головного мозга дополнительно выполняется остеосцинтиграфия или рентгенография костей скелета, компьютерная томография головного мозга.

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

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

ЭКГ.

176. 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. Лучевая терапия применяется с паллиативной целью.

176.1. Особенности анестезиологического обеспечения:

оперативные вмешательства по поводу меланомы кожи выполняются под наркозом;

эксцизионная биопсия выполняется под местной анестезией или наркозом (при наличии клинических признаков меланомы); при установлении диагноза меланомы дальнейшее хирургическое вмешательство выполняется под наркозом.

176.2. Стандартные хирургические вмешательства.

176.2.1. При эксцизионной биопсии опухоль иссекают эллипсовидным разрезом, отстоящим на 1-3 мм от краев образования под местной анестезией или наркозом и направляют на срочное

гистологическое исследование. В случае подтверждения диагноза меланомы в этот же день выполняют радикальное хирургическое вмешательство под наркозом. В исключительных случаях (если патоморфологи по объективным причинам затрудняются со срочным ответом) адекватное хирургическое вмешательство выполняется сразу после получения заключения по парафиновым препаратам.

176.2.2. При иссечении опухоли отступление от краев составляет:

меланома in situ – 0,5 см,

меланома толщиной ≤1,0 мм – 1,0 см,

меланома толщиной 1,02 - 2 мм – 1-2 см,

меланома толщиной более 2 мм – не менее 3 см (для дистального направления от регионарных лимфатических узлов) и не менее 4-5 см (для проксимального направления от регионарных лимфатических узлов).

На лице, кисти, у естественных отверстий от края опухоли отступают 2–3 см. Меланому удаляют единым блоком с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и мышечной фасцией или апоневрозом (при больших изъязвленных меланомах).

176.2.3. При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев (при небольшой поверхностной меланоме возможно выполнение органосохраняющей операции с применением пластических операций).

176.2.4. При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

176.2.5. При образовании обширного раневого дефекта, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов кожной пластики:

свободным кожным лоскутом (при локализации опухоли на нижней конечности свободный кожный лоскут заготавливается на бедре противоположной конечности или в других донорских зонах);

местными тканями;

комбинированная кожная пластика;

пластика перемещенными островковыми лоскутами или аутотрансплантация комплексов тканей с использованием микрохирургической техники.

Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах или поражении сторожевого лимфатического узла и производится 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).

176.3. Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате.

Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются: подключично-подмышечно-подлопаточная, подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция выполняется исключительно в виде профилактического вмешательства. При подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты. Отсроченная лечебная лимфодиссекция выполняется при развитии метастазов в регионарных лимфатических узлах после излечения первичного опухолевого очага.

176.4. Лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр) может использоваться в качестве адъювантного послеоперационного воздействия на область регионарного лимфатического коллектора. Показанием к ее применению являются:

макроскопически определяемые метастазы в околоушной слюнной железе (после ее резекции) или множественные метастазы в лимфатических узлах шеи;

макроскопически определяемые метастазы в 10 и более узлах подмышечной или пахово-бедренной области;

большого размера метастазы с экстракапсулярным распространением или конгломерат лимфатических узлов;

реализовавшийся после лимфаденэктомии повторный регионарный метастаз (облучение проводится после его хирургического удаления).

176.5. Лечение по стадиям.

176.5.1. I и II стадии (pT1-4 N0 M0):

радикальное иссечение первичного опухолевого очага (при необходимости выполняется кожная пластика).

176.5.2. III стадия (любая pT N1–3 M0):

радикальное иссечение первичного опухолевого очага (включая саттелиты и транзиторные метастазы) + регионарная лимфодиссекция ± послеоперационная лучевая терапия на область пораженного лимфатического коллектора СОД СОД 50 Гр;

при наличии множественных транзитных метастазов (N2c) на нижней конечности возможно применение регионарной перфузионной химиотерапии.

176.5.3. IV стадия (любая pT любая N M1):

при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится

комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии в обычных или модифицированных условиях (гипертермия, гипергликемия, гемосорбция и др.), паллиативная лучевая терапия;

у хорошо компенсированных пациентов с солитарными висцеральными метастазами в отдельных случаях возможно их хирургическое удаление;

паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

176.6. Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланомы:

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

винбластин 1,6 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-5-й дни;

дакарбазин 800 мг/м^2, 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

176.6.2. Дакарбазин 200–300 мг/м^2 внутривенно 15-30 мин с 1-го по 4-й день;

циклы повторяют каждые 3–4 недели.

176.6.3. Интерлейкин-2 0,75 мг/м^2 подкожно в 1–4-й дни;

интерферон-α 5×10^6 МЕ/м^2 подкожно в 1–5-й дни, 7, 9, 11, 13-й дни;

цисплатин 20 мг/м^2 внуривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/м^2 с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

винбластин 1,6 мг/м^2 внутривенно струйно в 1–4-й дни;

дакарбазин 800 мг/м^2, 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

176.6.4.Лечение рецидивов заболевания (хирургическое и, комплексное) осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (лучевая терапия, общая и локальная гипертермия, гипергликемия, гемосорбция, фотодинамическая терапия, лазерокоагуляция, иммунотерапия, химиоиммунотерапия).

177. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Меланома in situ:

ежегодный осмотр кожных покровов;

обучение пациета методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

Стадия IA

анамнез и физический осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов каждые 3-12 мес;

обучение пациета методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

Стадия IB-III

анамнез и физический осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов

каждые 3-6 мес. в течение первых трех лет;

каждые 4-12 мес. в течение последующих двух лет и далее ежегодно

рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, общий анализ крови уровень ЛДГ в сыворотке крови – каждые 3-12 мес.

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)

Данная нозологическая форма опухолей встречается главным образом у лиц 50-70 лет, чаще у мужчин. Рак кожи почти во всех случаях развивается на фоне предраковых состояний кожи. Наиболее часто встречающимися морфологическими формами являются базально-клеточный и плоскоклеточный раки. Опухоль может располагаться на любых участках тела, но наиболее часто 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%.

В последние десять лет в Беларуси растет число ежегодно выявляемых случаев рака кожи с 3408 случаев в 1996 г. до 5537 – в 2005 г. (в 1,6 раза). Среди заболевших раком кожи в 2005 году 2122 случая составляли мужчины и 3415 – женщины. Из числа вновь заболевших у 4581 пациента (82,7%) была установлена I стадия заболевания, у 849 (15,3%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком кожи для всего населения республики составлял 56,5‰, для мужчин – 46,3‰, для женщин – 65,5‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 32,3‰, 34,9‰, 31,6‰ соответственно. В течение 2005 г. умер 91 больной раком кожи (51 мужчина и 40 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,9‰, 1,1‰ – у мужчин и 0,8‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,5‰, 0,8‰, 0,3‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 0,7%, у мужчин – 1,0%, у женщин – 0,5%. Соотношение смертности и заболеваемости раком кожи выглядело следующим образом: 0,02 – среди всего населения, 0,02 – у мужчин, 0,01 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 27105 больных раком кожи (10105 мужчин и 17000 женщин). Болезненность в целом по республике составила 276,6‰, 220,5‰ – у мужчин и 325,9‰ – у женщин.

178. Гистологическая классификация (приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы, исключая меланому).

178.1. 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, веретеноклеточная.

178.2. Базально-клеточные опухоли.

Базально-клеточная карцинома, БДУ.

Мультицентрическая базально-клеточная карцинома.

Базально-клеточная карцинома, склеродермоподобная.

Базально-клеточная карцинома, фиброэпителиальная.

Метатипическая карцинома.

178.3. Опухоли придатков кожи.

Карцинома придатков кожи.

Аденокарцинома потовых желез.

Аденокарцинома жировых желез.

178.4. Другие опухоли.

Недифференцированная карцинома, БДУ.

Болезнь Педжета, экстрамаммарная.

179. TNM классификация (применима только для рака кожи, исключая веко, вульву, половой член, а также злокачественную меланому).

179.1. 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, прорастающая в глубокие экстрадермальные ткани: хрящ, мышцы, кости.

Примечание. В случае синхронного развития множественных опухолей классификация производится по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках, например: T2 (5).

179.2. 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.

179.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

179.4. pTNM патогистологическая классификация .

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

pN0 – гистологическое исследование включает 6 и более регионарных лимфатических узлов.

179.5. 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.

179.6. Группировка по стадиям (таблица 47).

Таблица 47

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия III	T4	N0	M0
	любая T	N1	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1

179.7. Резюме (таблица 48).

Таблица 48

Рак кожи	
T1	≤2 см
T2	>2 до 5см
T3	> 5 см
T4	Глубокие экстрадермальные структуры (хрящ, скелетные мышцы, кость)
N1	Метастаз (ы) в регионарных лимфатических узлах

180. Диагностические мероприятия:

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.

180.1. При обширных раковых поражениях проводится дополнительное обследование:

рентгенография костей в проекции очага опухолевого поражения;

компьютерная томография пораженной анатомической области.

180.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор (при хирургическом лечении);

сероreакция на сифилис(при хирургическом лечении);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

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

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) - на этапе предоперационной подготовки при хирургическом лечении местно-распространенных опухолей.

180.3. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки.

181. Общие принципы лечения.

Лечение проводится с учетом стадии процесса, локализации опухоли, ее гистологического строения. Используются лучевые, хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия и хирургическое лечение являются альтернативными методами. При 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.).

181.1. Хирургический метод.

При хирургическом методе лечения плоскоклеточного рака кожи производится иссечение опухоли, отступя от клинически определяемого края опухоли не менее 1,5-2,0 см.

При иссечении узловых и поверхностных форм базалиомы, а также высокодифференцированного плоскоклеточного рака с хорошо отграниченными краями возможно уменьшение отступа от краев опухоли до 0,5 см в следующих случаях:

опухоль локализуется на коже туловища, конечностях и имеет размер T<2 см,

опухоль локализуется на коже щеки, лба, волосистой части головы и шее и имеет размер T<1 см,

опухоль локализуется на коже века, носа, периорбитальной области, брови, коже верхней губы, подбородке, околочелюстной области, ушной раковине, предушной и позадиушной области, виске, гениталиях, кисти, стопе и имеет размер T<0,6 см

В остальных случаях от края базалиомы отступают не менее 1,0 см.

В блок удаляемых тканей включают опухоль с окружающей ее кожей, подкожно-жировой клетчаткой, а также всю воспаленную или гиперемированную кожу, окружающую опухоль.

При инфильтративных формах рака от клинически определяемого края опухоли отступают не менее 2,0 см. В случае вовлечения в опухолевый процесс подлежащих структур (фасция, мышцы, кости) последние резецируют. При сомнении в радикальности выполненного оперативного вмешательства при местно-распространенных опухолях выполняют срочное гистологическое исследование тканей краев и дна раневого дефекта.

При образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов пластики:

свободным кожным лоскутом (при локализации опухоли на нижней конечности лоскут заготавливается на бедре противоположной конечности или в других донорских зонах);

местными тканями;

комбинированная кожная пластика;

пластика перемещенными островковыми лоскутами на сосудистых ножках или свободными тканевыми лоскутами с использованием микрохирургической техники.

Лимфодиссекция выполняется исключительно при наличии метастазов в лимфатических узлах, при этом стандартными

хирургическими вмешательствами являются подключично-подмышечно-подлопаточная лимфодиссекция, подвздошно-пахово-бедренная лимфодиссекция, классическая радикальная шейная лимфодиссекция (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная).

При метастазах в околоушной слюнной железе выполняется субтотальная паратотидэктомия с последующим ее облучением (электронотерапия в дозе 50-60 Гр).

181.2. Лучевое лечение.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода наиболее показана для лечения больных с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи с размерами опухоли до 2 см. в диаметре. Применение лучевой терапии при локализации опухоли на коже гениталий, кисти, стопе, а также веррукозном плоскоклеточном раке любой локализации не целесообразно.

При диаметре опухоли < 2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 0,5-1 см в СОД 60-70 Гр (РОД 2,5-3 Гр). При диаметре опухоли ≥ 2 см облучается опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 1,5-2 см в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр) или 50-60 Гр (РОД 2,5 Гр).

Лучевое лечение применяется при Т1-Т2 в виде короткофокусной рентгенотерапии (РОД 3,5-4 Гр, при базалиоме изоэквивалентная СОД 60-65 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр).

Альтернативным методом лучевой терапии рака кожи I ст. является контактная лучевая терапия РОД 3-5 Гр (2 фракции в день), изоэквивалентная СОД 60-70 Гр.

При Т3-Т4 используется электронотерапия, телегаммaтерапия, сочетанная лучевая терапия (с дополнительной контактной лучевой терапией). Преимущество имеет электронотерапия. Первые 4-7 фракций при РОД 4-5 Гр, затем по 2 Гр до СОД 70 Гр. Выбор энергии электронного пучка (5-15 МэВ) определяется толщиной опухоли.

При Т3-Т4 может использоваться сочетанная лучевая терапия (дистанционная и контактная), при этом СОД составляет соответственно 40-50 Гр и 20-30 Гр. Оценка эффекта облучения производится через 1-1,5 мес. При выявлении неполной резорбции опухоли выполняется ее хирургическое удаление или, при наличии противопоказаний к операции, проводится дополнительное облучение в дозе 20-30 Гр.

181.3. 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.

181.4. Лечение по стадиям

181.4.1. I и II стадии (T1-3N0M0):

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, исключая кисть и стопу) или проводится послеоперационная лучевая терапия (при всех других локализациях);

лучевая терапия по радикальной программе;

при поверхностно-распространяющихся формах базалиомы, в том числе синхронных поражениях, раке кожи in situ с целью улучшения косметического исхода лечения допустимо использовать фотодинамическую терапию и методы локальной химиотерапии.

181.4.2. III стадия (любая T N1 M0):

хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция (при экстракапсулярном распространении метастазов в лимфатических узлах проводится послеоперационное облучение области пораженного лимфатического коллектора в СОД 50-60 Гр);

при местно-распространенной опухоли и ограниченно подвижных регионарных метастазах проводится предоперационная телегамма- или электронотерапия на первичный очаг и пораженный регионарный лимфатический коллектор (РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр). Операция выполняется через 2-3 недели после завершения лучевой терапии.

181.4.3. III стадия (T4N0M0):

комбинированное лечение (хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + лучевая телегамма- или электронотерапия в СОД 60-70 Гр;

при местно-распространенной опухоли, которую невозможно радикально удалить на первом этапе, проводится предоперационная телегамма- или электронотерапия на первичный очаг (РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр). Операция выполняется через 2-3 недели после завершения лучевой терапии;

при локализации местно-распространенной опухоли на конечности с целью создания оптимальных условий для выполнения органосохраняющей операции возможно применение регионарной

внутриартериальной химиотерапии с цисплатином и фторурацилом, в том числе в модифицированных условиях;

при локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении – ампутация конечности,

лучевая терапия (электронотерапия, телегамматерапия), сочетанная лучевая терапия по радикальной программе (при отказе больного от операции) ± удаление резидуальной опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики.

181.4.5. IV стадия (любая T любая N M1):

лечение паллиативное или симптоматическое по индивидуальным программам (могут использоваться хирургические методы, лучевая терапия, системная химиотерапия).

181.5. При лечении первично нерезектабельных местно-распространенных и метастатических форм рака кожи в систему комплексной, многокомпонентной или паллиативной терапии включают химиотерапевтическое лечение.

181.5.1. Цисплатин 25 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5-й дни;

метотрексат 15 мг/м^2 внутривенно струйно в 1, 8 и 15-й дни;

блеомицин 15 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1, 3, 5, 8, 10 и 12-й дни;

курс повторяется каждые 3-4 недели.

181.5.2. Цисплатин 100-120 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

фторурацил 800-1000 мг/м^2 в сутки внутривенно или внутриартериально, 24-хчасовая инфузия с1-го по 4-й день;

2-4 курса с интервалом 4 недели.

181.5.3.Лечение рецидивов рака кожи хирургическое и комбинированное.

182. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными осуществляется в течение 5 лет:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 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.

Методы обследования:

локальный контроль – при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год (при плоскоклеточном раке кожи);

ультразвуковое исследование 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.

183. Карцинома Меркеля.

Карцинома Меркеля относится к редким нейроэндокринным агрессивным опухолям кожи, характеризующаяся высокой частотой рецидивирования (25-30%), метастазирования в регионарные лимфатические узлы (≈25%), легкие, печень и кости (≈30%). Опухоль чаще развивается у мужчин в возрасте старше 65 лет. Ведущим фактором риска является повышенная инсоляция. Наиболее часто карцинома Меркеля локализуется на конечностях, лице и шее. Пятилетняя выживаемость не превышает 50-60%. Общепринятой системы стадирования опухоли в настоящее время нет.

183.1. Диагностические мероприятия (согласно пункту 180).

Дополнительные методы исследования:

при N0 биопсия сторожевого лимфатического узла (выполняется в клиниках, имеющих опыт применения методики);

при N+ - тонкоигольная аспирационная биопсия;

в сложных диагностических случаях для установления нозологической формы заболевания проводится иммуногистохимическое исследование;

при наличии регионарных метастазов выполняют компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости;

исследование ЛДГ в крови.

183.2. 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 лимфатический коллектор в СОД 45-50 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии отдаленных метастазов лечение по индивидуальной программе (химиотерапия ± хирургическое вмешательство ± лучевая терапия);

при образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из вариантов пластики.

183.2.1. Химиотерапия:

этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 30-60 мин в 1, 2 , 3-й дни;

цисплатин 100 мг/м^2 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).

183.3. Наблюдение, сроки и объем обследования.

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.

Методы обследования:

локальный контроль – при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;

ультразвуковое исследование 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.

184. Дерматофибросаркома (Dermatofibrosarcoma Protuberans).

Дерматофибросаркома относится к редким низкозлокачественным 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%).

Общепринятой системы стадирования опухоли в настоящее время нет.

184.1. Диагностические мероприятия (согласно пункту 180.).

С целью уточнения морфологического диагноза рекомендуется иммуногистохимическое исследование (CD34, фактор XIIIa).

184.2. Общие принципы лечения.

иссечение опухоли с подкожной клетчаткой и фасцией с отступлением от клинически определяемых краев новообразования по 2-3 см;

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 нерезектабельных опухолях или неудалимых метастазах.

184.2.1. Лекарственная терапия.

Иматиниб 400 мг/день внутрь (до развития химиорезистентности).

184.3. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Контрольные осмотры проводятся каждые 6-12 мес.

Методы обследования:

локальный контроль – при каждом обследовании;

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 (С50)

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы (далее – РМЖ) увеличилось в 1,2 раза с 2693 в 1996 г. до 3373 в 2005 г. Среди новых случаев заболевания подавляющее большинство пришлось на женское население – 3342, и лишь 31 случай заболевания был выявлен у мужчин. Из вновь выявленных больных у 703 пациентов (20,9%) была установлена I стадия заболевания, у 1782 (52,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости населения республики раком молочной железы для всего населения составил 34,4%000, для женщин – 64,0%000, для мужчин – 0,7%000. Стандартизованные показатели заболеваемости – 23,4%000, 41,0%000, 0,5%000 соответственно. В течение 2005 г. умерло 1242 больных (1234 женщины и 8 мужчин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 12,7%000, 23,7%000 – для женщин и 0,2%000 – для мужчин, а стандартизованный – 8,2%000, 14,1%000, 0,1%000 соответственно. Одногодичная летальность для всего населения равнялась 6,8%, у женщин – 6,8% и у мужчин – 3,6%. Соотношение смертности и заболеваемости раком молочной железы выглядело следующим образом: 0,37 – среди всего населения, 0,37 – у женщин, 0,26 – у мужчин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 28560 больных раком молочной железы (28402 женщины и 158 мужчин). Болезненность в целом по республике составила 291,4%000, 544,4%000 – у женщин и 3,4%000 – у мужчин.

185. Гистологическая классификация.

В настоящее время принято использовать гистологическую классификацию Международного противоракового союза (2002 г., 6-е издание).

185.1. Неинвазивный рак (in situ):

внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;

дольковый (лобулярный) рак in situ.

185.2. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

протоковый;

дольковый;

слизистый (муцинозный);

медуллярный (мозговидный);

тубулярный;

апокриновый;

другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретеноклеточный, псевдосаркоматозный и др.).

185.3. Особые (анатомо-клинические) формы:

рак Педжета;

воспалительный рак.

Чаще всего у больных встречается инвазивный протоковый рак (50 - 70%), затем дольковый (20%). Протоковый рак характеризуется более частым распространением по молочным ходам, а дольковый – первичной множественностью и двусторонностью.

Что должно быть указано в патоморфологическом заключении при инвазивной карциноме (раке):

диаметр опухоли;

тип опухоли (ВОЗ классификация);

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;

при биопсии сигнальных узлов: число лимфоузлов, присутствие/отсутствие метастазов, диаметр метастазов в миллиметрах;

при подмышечной лимфаденэктомии (диссекции): число лимфоузлов с метастазами по уровням, общее число лимфоузлов по уровням, диаметр метастазов в миллиметрах;

прорастание капсулы лимфоузла;

состояние наиболее удаленных лимфатических узлов.

186. TNM классификация.

В настоящее время используется классификация опухолей по системе TNM международного противоракового союза (2002 г.). Стадия рака устанавливается при первичном обследовании больной, а затем уточняется после операции (pTNM). Классификация относится только к карциномам и касается как мужской груди, так и женской молочной железы.

В случае наличия первично-множественных синхронных опухолей в одной молочной железе, для классификации должна быть взята опухоль с самой высокой категорией T. Синхронные двусторонние опухоли молочной железы должны классифицироваться независимо друг от друга, чтобы дать возможность разделения случаев по гистологическому типу.

Для оценки категорий T, N и M должны использоваться следующие методы:

Категория T – физикальное исследование и визуализация, например маммография.

Категория N – физикальное исследование и визуализация.

Категория M – физикальное исследование и визуализация.

186.1. Анатомические области.

Сосок (C50.0).

Центральная часть (C50.1).

Верхневнутренний квадрант (C50.2).

Нижневнутренний квадрант (C50.3).

Верхненаружный квадрант (C50.4).

Нижненаружный квадрант (C50.5).

Подмышечный хвост (C50.6).

Все отделы (несколько областей) (C50.8).

Неуточненная локализация (C50.9).

186.2. Регионарные лимфоузлы.

186.2.1. Подмышечные (ипсилатеральные), межгрудные узлы (Роттера) и лимфоузлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

(i) – уровень I (нижняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к латеральной границе малой грудной мышцы.

(ii) – уровень II (средняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные между медиальной и латеральной границами малой грудной мышцы и межгрудные лимфоузлы (Роттера).

(iii) – уровень III (верхушечная часть подмышечной ямки): апикальные лимфоузлы.

186.2.2. Подключичные (ипсилатеральные) лимфоузлы (узлы расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы).

186.2.3. Парастернальные (ипсилатеральные) лимфоузлы: лимфоузлы в межреберных областях по краю грудины в эндоторакальной фасции.

186.2.4. Надключичные (ипсилатеральные) лимфоузлы.

Метастазы в любых других лимфоузлах определяются как отдаленные метастазы (M1), включая шейные или контралатеральные парастернальные лимфоузлы.

186.3. Под символами TNM подразумевают:

T – первичная опухоль (таблица 49).

Таблица 49

Tx	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	опухоль в молочной железе не определяется
T_{is}	прединвазивная карцинома (carcinoma in situ) T_{is} (DCIS) – протоковая карцинома in situ T_{is} (LCIS) – дольковая карцинома in situ T_{is} (Paget) – болезнь Педжета (соска) без опухоли Примечание: болезнь Педжета с наличием опухоли классифицируется в соответствии с размером опухоли
T1	опухоль не более 2 см в наибольшем измерении
$T1_{mic}$	микроинвазия до 0,1 см в наибольшем измерении Примечание: микроинвазией считают распространение раковых клеток за пределы базальной мембраны с очагами менее 0,1 см. Если очаги микроинвазии множественные, классифицируется наибольший по размеру очаг (нельзя суммировать размеры микроочагов). Наличие множественных очагов микроинвазии следует отмечать дополнительно.
$T1_a$	опухоль более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении
$T1_b$	опухоль более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении
$T1_c$	опухоль 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 прямым распространением на грудную стенку или кожу Примечание: грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудную мышцу.
$T4_a$	распространение на грудную стенку, исключая распространени на грудную мышцу
$T4_b$	отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже молочной железы
$T4_c$	признаки, перечисленные в T4a и T4b вместе
$T4_d$	воспалительная форма рака молочной железы

Примечание: Воспалительная карцинома молочной железы характеризуется диффузной бурой индурацией кожи с эризипелоидным краем, обычно без подлежащей массы. Если биопсия кожи указывает на отсутствие вовлеченности в процесс и нет локализованного, с определяемыми размерами первичного рака, категория Т есть pTx при патогистологическом стадировании воспалительной карциномы ($T4_d$). Кожа, покрытая ямочками, втяжение соска или другие изменения кожи, за исключением тех, что бывают при $T4_b$ и $T4_d$, могут оцениваться как T1, T2, или T3, не влияя при этом на классификацию.

186.4. N – регионарные лимфатические узлы (таблица 50).

Таблица 50

N_X	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах(е) на стороне поражения
N2	метастаз в несмещаемом ипсилатеральном подмышечном лимфатическом узле(ах) или в клинически явном ипсилатеральном парастернальном лимфоузле(ах) при отсутствии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах
$N2_a$	метастаз в подмышечном лимфатическом узле(ах), сцепленных друг с другом или с другими структурами
$N2_b$	метастаз только в клинически явном парастернальном лимфоузле(ах) при отсутствии клинически явного метастаза в подмышечном лимфоузле
N3	метастаз в ипсилатеральном подключичном лимфатическом узле(ах) с поражением подмышечных лимфоузлов или без них; или в клинически явном ипсилатеральном парастернальном лимфоузле (ах) при наличии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах; или метастаз в ипсилатеральном надключичном лимфоузле(ах) с поражением подмышечных или парастернальных лимфоузлов или без них
$N3_a$	метастаз в подключичном лимфоузле(ах)
$N3_b$	метастазы в парастернальных и подмышечных лимфоузлах
$N3_c$	метастаз в надключичном лимфоузле(ах)
	Примечание: "клинически явные" означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии)

186.5. M – отдаленные метастазы (таблица 51).

Таблица 51

Mx	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M0	признаков отдаленных метастазов нет.
M1	имеются отдаленные метастазы.

186.6. pTNM – патогистологическая классификация.

186.6.1. pT – первичная опухоль

Для патогистологической классификации требуется исследование первичной карциномы при отсутствии макроскопической опухоли по краям резекции. Случай можно классифицировать как pT, если по краю имеется только микроскопическая опухоль.

Категории pT соответствуют категориям T.

Примечание: При классификации pT размер опухоли есть величина инвазивного компонента. Если имеется большой компонент in situ (например, 4 см) и малый инвазивный компонент (например 0,5 см), опухоль классифицируется как $pT1_a$.

186.6.2. pN – регионарные лимфатические узлы (таблица 52).

Для гистопатологической классификации может быть предпринято исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных лимфоузлов, то ее следует обозначать (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например pN1 (sn).

Таблица 52

$pN1_{mi}$	микрометастаз (более 0,2 мм, но не больше 2 мм в наибольшем измерении)
PN1	метастазы в 1-3 ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах (е) и/или в ипсилатеральных парастернальных узлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
$pN1_a$	метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах (е), среди них по крайней мере один более 2 мм в наибольшем измерении.
$pN1_b$	парастернальные лимфоузлы с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
$pN1_c$	метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах и парастернальных лимфоузлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
pN2	метастазы в 4-9 ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах или в клинически явных ипсилатеральных парастернальных лимфоузлах при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах.
Примечание: "Клинически не явные" означает не выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии); клинически явные означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии), или макроскопически визуальные.	
$pN2_a$	метастазы в 4-9 подмышечных лимфоузлах, среди них по крайней мере один размером более 2 мм.
$pN2_b$	метастаз в клинически явном парастернальном лимфоузле (ах) при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах.
pN3	метастазы в 10 или более ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах; или в ипсилатеральных подключичных лимфоузлах; или в клинически явных ипсилатеральных парастернальных лимфоузлах при наличии одного или более пораженных подмышечных лимфоузлов; или в более чем 3 подмышечных лимфоузлах с клинически не явными микроскопическими метастазами во парастернальных лимфоузлах; или в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах.
$pN3_a$	метастазы в 10 или более подмышечных лимфоузлах (по крайней мере один из них больше 2 мм) или метастазы в подключичных лимфоузлах.
$pN3_b$	метастаз в клинически явном парастернальном лимфоузле (ах) при наличии пораженного подмышечного лимфоузла (ов); или метастазы в более чем 3 подмышечных лимфоузлах и во парастернальных лимфоузлах с микроскопическим метастазом, выявленным при диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явным.
$pN3_c$	метастаз в надключичном лимфоузле (ах).

186.6.3. pM – отдаленные метастазы.

Категории pM соответствуют категориям M.

186.7. G – гистопатологическая классификация.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

186.8. Группировка по стадиям (таблица 53).

Таблица 53

Стадия 0	T_{iS}	N0	M0
Стадия I	T1*	N0	M0
Стадия IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	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. T1* включает T1mic (микроинвазия 0,1 см или менее в наибольшем измерении).

186.9. Резюме (таблицы 54-55).

Таблица 54

Tis	in situ
T1	≤ 2см
T1mic	≤ 0,1 см
T1a	> 0,1 до 0,5 см
T1b	> 0,5 до 1 см
T1c	> 1 до 2 см
T2	> 2 до 5 см
T3	> 5 см
T4	грудная стенка/кожа
T4a	грудная стенка
T4b	отек кожи/изъязвление, сателлитные узелки на коже
T4c	признаки, характерные для T4a и T4b
T4d	воспалительная карцинома

Таблица 55

N1	Подвижные подмышечные	pN1mi pN1a pN1b	Микрометастазы, > 0,2 мм ≤ 2 мм 1-3 подмышечных узла парастернальные узлы с микрометастазом,

		pN1c	выявленном при биопсии сторожевого узла, но клинически неопределяемом 1-3 подмышечных узла и парастернальные узлы с микрометастазом, выявляемом при биопсии сторожевого узла, но клинически неопределяемом
N2a	Неподвижные подмышечные	pN2a	4-9 подмышечных узлов
N2b	Парастернальные клинически определяемые	pN2b	парастернальные узлы, клинически определяемые без подмышечных узлов
N3a	Подключичные	pN3a	≥ 10 подмышечных узлов или подключичный узел (узлы)
N3b	Парастернальные и подмышечные	pN3b	парастернальные узлы, клинически определяемые с подмышечным узлом (узлами) или > 3 подмышечных узлов и парастернальных узлов с микрометастазами, которые выявляются при биопсии сентинельного (сторожевого узла), но клинически неопределяемых
N3c	Надключичные	pN3c	Надключичные

187. Диагностические мероприятия.

187.1. Клиническая диагностика включает:

Анамнез. Учитывая возможность наследственного РМЖ обязательным является выяснение случаев заболевания у ближайших родственниц.

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.

187.2. Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологическая диагностика является одним 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 рак молочной железы обязательным является выполнение двусторонней маммографии.

187.3. Методы обследования, которые необходимо выполнить больной до начала лечения:

пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

рентгенологическое исследование легких;

остеосцинтиграфия (в учреждениях, оснащенных радиоизотопной лабораторией);

ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфоузлов;

ЭКГ.

Маммография и УЗИ дополняют друг друга, т.к. при маммографии могут быть видны опухоли, которые не определяются при УЗИ, и наоборот. При непальпируемых опухолях выполняется трепан-биопсия под контролем УЗИ либо маммографа.

187.4. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

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.

187.5. Морфологическая диагностика.

Цитологическая (пункционная) биопсия (тонкоигольная биопсия).

При необходимости – трепан-биопсия или секторальная резекция молочной железы с гистологическим исследованием.

После операции – определение рецепторов эстрогена (RE), прогестерона (RP), эпидермального фактора роста HER2/neu.

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 необходим контакт между клиницистом и патоморфологом по следующим вопросам: сведения о ранее выполняемых биопсиях молочной железы, ранее проводимом облучении грудной клетки; наличие либо отсутствие беременности; характеристика пораженной области, подвергшейся биопсии (например: опухоль определяется пальпаторно, выявлена при

маммографии, имеются микрокальцинаты); сведения о клиническом состоянии лимфатических узлов; наличие воспалительных изменений или других патологических состояний кожи; проводилось ли ранее какое-либо лечение (например, химиотерапия).

188. Общие принципы лечения.

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание с различными вариантами клинического течения опухолевого процесса. В связи с этим возникает необходимость выбора тактики лечения с учетом не только стадии заболевания, но и основных прогностических факторов.

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии.

Важной составляющей комплексного лечения является операция.

Выбор того или иного вида радикальной операции определяется не только степенью распространения опухолевого процесса, но и клинической формой, локализацией опухоли, возрастом 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.

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, отступя от краев опухоли не менее 1,0 см.

При выполнении органосохраняющих операций обязательным является 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 является оптимальным методом 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.

188.1. 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 мес (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.

188.2. 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, 2005) (таблицы 56-58).

Таблица 56

Определение категорий риска для пациентов с операбельным раком молочной железы

Категория риска	
Низкий риск	непораженные лимфоузлы и наличие всех из нижеперечисленных критериев: pT ≤ 2 см Grade 1, отсутствие перитуморальной инвазии сосудов, нет

	гиперэкспрессии/амплификации HER2/neu, возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск	непораженные лимфоузлы и по крайней мере один из следующих признаков: pT > 2 см, Grade 2-3, присутствие перитуморальной инвазии сосудов, имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu, возраст < 35 лет; пораженные лимфоузлы (1-3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu
Высокий риск	пораженные лимфоузлы (1-3 л/узла) и имеется гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu, пораженные лимфоузлы (4 и более л/узла)

Таблица 57

Общие критерии для выбора адъювантной терапии

Категории риска	Гормоночувствительные опухоли (≥10% эстроген и/или прогестеронпозитивных клеток)	Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость: 1 – 10% эстроген и/или прогестеронпозитивных клеток)	Гормононечувствительные 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 58

Адъювантная системная терапии для больных операбельным раком молочной железы

Группы риска	Лечение в соответствии с гормональной чувствительностью опухоли					
	Гормоночувствительные опухоли		Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость)		Гормононечувствительные опухоли	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Низкий	тамоксифен *или* выключение функции яичников *или* наблюдение	тамоксифен *или* ингибиторы ароматазы *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. Ингибиторы ароматазы (согласно таблице 56) назначаются при противопоказаниях к применению тамоксифена.

188.3. Адъювантная гормонотерапия.

Показания к проведению гормонотерапии определяются в зависимости от гормонорецепторного статуса опухоли (таблицы 56-58). Адъювантная гормонотерапия проводится в течение 5-ти лет: первые 2-3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно), последующие 2-3 года ингибиторами или инактиватором ароматазы (по 1 табл. внутрь ежедневно). Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адъювантная гормонотерапии проводится ингибиторами ароматазы.

Если адъювантная химиотерапия не проводится, то адъювантную гормонотерапию начинают после завершения лучевой терапии. Если проводится адъювантная химиотерапия, то адъювантная гормонотерапия тамоксифеном проводится после окончания адъювантной химиотерапии.

189. Лечение по стадиям.

189.1. 0 стадия

189.1.1. Внутрипротоковая карцинома in situ.

Возможны следующие варианты хирургического лечения:

резекция молочной железы без лимфодиссекции;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией;

мастэктомия.

При солитарной опухоли размером менее 0,5 см, низкой степени злокачественности после радикальной резекции молочной железы без лимфодиссекции либо с лимфодиссекцией обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу, РОД 2 Гр, СОД 50 Гр с обязательным дополнительным локальным облучением ложа опухоли, РОД 2 Гр, СОД 16Гр.

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.

189.1.2. Дольковая кацинома in situ:

Варианты хирургического лечения аналогичны таковым при внутрипротоковой карциноме in situ.

При любом варианте хирургического лечения послеоперационная лучевая терапия не проводится.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли больным в менопаузе назначается тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

189.2. I стадия

Возможны следующие варианты хирургического лечения: органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I-II уровней, либо мастэктомия с лимфаденэктомией I-II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция.

После органосохраняющей операции проводится послеоперационная лучевая терапия на всю молочную железу, в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли, в РОД 2 Гр, СОД 16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Указанное выше лечение дополняется адъювантной системной терапией в соответствии с таблицами 56-58. Если показана адъювантная химиотерапия, то проводится 6 курсов CMF.

189.3. II А стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0).

II В стадия (T2N1M0; T3N0M0) или IIIA стадия (T3N1M0)

Возможны следующие варианты хирургического лечения: органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I-II уровней, либо мастэктомия с лимфаденэктомией I-II уровней. Удаление лимфатических узлов 3 уровня при лимфодиссекции производится при признаках распространенности опухолевого процесса по данным, полученным при удалении лимфатических узлов I-II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция.

После органосохраняющей операции:

при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах проводится послеоперационная лучевая терапия на всю молочную железу, РОД-2 Гр СОД-50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в СОД-16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия либо электронный пучок); Лучевая терапия может проводиться вместе с полихимиотерапией по схеме CMF или полихимиотерапия проводится после завершения лучевой терапии.

У больных с наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+) в послеоперационном периоде кроме всей молочной железы РОД 2 Гр, СОД 50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в СОД 16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия либо электронный пучок) облучаются надключичная и парастернальная зоны в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Лучевая терапия может проводиться вместе с полихимиотерапией по схеме CMF или полихимиотерапия проводится после завершения лучевой терапии.

Возможно проведение неоадъювантной полихимиотерапии по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. перед выполнением органосохраняющей операции с целью уменьшения размеров опухоли.

Проведение неоадъювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта от неоадъювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2-х ее курсов. При отсутствии эффекта дальнейшее

проведение ПХТ не целесообразно. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3-4 курса предоперационной полихимиотерапии.

В послеоперационном периоде проводится лучевая терапия по вышеуказанным схемам.

Указанное выше лечение дополняется адъювантной системной терапией в соответствии с таблицами 56-58. Если проводилось 3-4 курса неоадъювантной полихимиотерапии, то проводится 4 курса адъювантной полихимиотерапии. Если неоадъювантная ПХТ не проводилась, то проводятся адъювантные курсы по схеме CMF (6 курсов) или по схеме AC, CAF (4 курса).

После радикальной мастэктомии:

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опрухоли < 5 см и при негативном крае резекции лучевая терапия не проводится;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опрухоли < 5 см и при позитивном крае резекции проводится лучевая терапия на грудную стенку;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли > 5 см; либо при поражении подмышечных лимфоузлов (N+, T0-3); либо при положительном крае резекции, после адъювантной ПХТ (таблицы 56-58) проводится лучевая терапия на грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

189.4. IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0)

IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)

189.4.1. Традиционно операцией выбора у больных местно-распространенным РМЖ является мастэктомия.

После радикальной мастэктомии проводится адъювантная ПХТ (таблицы 56-58). Затем проводится лучевая терапия на грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

189.4.2. В случаях, когда ввиду местного распространения опухолевого процесса выполнить радикальную мастэктомию, либо органосохраняющую операцию не представляется возможным, проводится неоадъювантная полихимиотерапия по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. Проведение неоадъювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта от неоадъювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2-х курсов. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3-4 курса предоперационной полихимиотерапии.

189.4.2.1. В случае регрессии опухоли после проведения неоадъювантной полихимиотерапии возможны следующие варианты лечения:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией с последующей лучевой терапией на грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны; впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующей лучевой терапией на всю молочную железу, грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58;

лучевая терапия по радикальной программе, полихимиотерапия, гормонотерапия в соответствии с таблицами 56-58.

189.4.2.2. Если нет ответа на проведение 1-й линии НПХТ, то возможно проведение 2-й линии и (или) предоперационной лучевой терапии.

В зависимости от ответа на лечение возможны следующие варианты дальнейшей терапии:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией с последующей лучевой терапией на грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны (с учетом доз предоперационной лучевой терапии); впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующей лучевой терапией на всю молочную железу, грудную стенку, надключичную, парастернальную зоны РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58;

лучевая терапия по радикальной программе, полихимиотерапия, гормонотерапия в соответствии с таблицами 56-58.

189.4.3. Возможные варианты лучевой терапии:

Схема 1: молочная железа и зоны регионарного метастазирования (подмышечная,надподключичная, парастернальная) облучаются РОД 4 Гр; СОД 20 Гр, что изоэквивалентно 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 изоэквивалентна дозе 54 Гр, а на зоны субклинического распространения – 30 Гр в режиме

классического фракционирования. Хирургическое лечение проводится не позднее 3 дней после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы: РОД 2 Гр, СОД 20 Гр на надключичную, парастернальную зоны, грудную стенку.

Схема 2: молочная железа и зоны регионарного метастазирования (подмышечная, надподключичная, парастернальная) облучаются РОД 2 Гр СОД 50 Гр. Хирургическое лечение проводится через 2-3 недели после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ не проводится.

Указанное выше лечение дополняется адъювантной системной терапией в соответствии с таблицами 56-58. Если проводилось 3-4 курса неоадъювантной полихимиотерапии, то назначается 4 курса адъювантной полихимиотерапии. Если неоадъювантная ПХТ не проводилась, то проводятся адъювантные курсы по схеме CMF (6 курсов) или по схеме АС, CAF (4 курса). При поражении более 4 метастатических л/у проводится 4 курса ПХТ по схеме АС, CAF и 3 курса ПХТ по схеме CMF.

189.5. IIIC (ТлюбаяN3M0).

Лечение начинают с проведения 3-4 курсов полихимиотерапии с доксорубицином или эпирубицином или таксанами.

189.5.1. При положительном лечебном эффекте от проведенной полихимиотерапии возможны следующие варианты лечения:

мастэктомия с лимфаденэктомией, курс послеоперационной лучевой терапии на грудную стенку, надключичное, подмышечное, парастернальное поле; возможно выполнение реконструктивно-восстановительной операции; в последующем проводятся курсы адъювантной системной терапии в соответствии с таблицами 56-58;

лучевая терапия по радикальной программе по следующим возможным схемам:

схема 1) молочная железа и зоны регионарного метастазирования (надподключично-подмышечная, парастеранальная) облучаются РОД 4 Гр; СОД 28 Гр, что изоэквивалентно дозе 40 Гр классического режима фракционирования. Через 2-3 недели проводится лучевая терапия на те же зоны, РОД 2 Гр СОД 20-30 Гр;

схема 2) непрерывным курсом облучаются молочная железа и зонами регионарного метастазирования (надподключично-подмышечная, парастеранальная) РОД 2 Гр СОД 50 Гр с последующим локальным облучением опухоли молочной железы РОД 2 Гр СОД 16 Гр.

После завершения лучевой терапии проводится системная терапия в соответствии с таблицами 56-58.

Если проводилось 3-4 курса неоадъювантной полихимиотерапии, то назначается еще 4 курса адъювантной полихимиотерапии.

189.5.2. При отсутствии эффекта от проведенной на первом этапе лечения полихимиотерапии возможна смена схемы ПХТ (вторая линия полихимиотерапии) и/или проведение предоперационной лучевой терапии.

189.5.3. При положительном лечебном эффекте от второй линии ПХТ и/или предоперационной лучевой терапии возможны следующие варианты лечения:

189.5.3.1. Мастэктомия с лимфаденэктомией, курс послеоперационной лучевой терапии на грудную стенку, надключичное поле, парастернальное поле. Возможно выполнение реконструктивно-восстановительной операции. Проводятся курсы адъювантной системной терапии в соответствии с таблицами 56-58.

189.5.3.2. Лучевая терапия по радикальной программе по следующим возможным схемам:

189.5.3.2.1. Схема 1. Молочная железа и зоны регионарного метастазирования (надподключично-подмышечная, парастеранальная) облучаются РОД 4 Гр; СОД 28 Гр, что изоэквивалентно дозе 40 Гр классического режима фракционирования. Через 2-3 недели проводится лучевая терапия на те же зоны, РОД 2 Гр СОД 20-30 Гр.

189.5.3.2.2. Схема 2. Непрерывным курсом облучаются молочная железа и зоны регионарного метастазирования (надподключично-подмышечная, парастеранальная) РОД 2 Гр СОД 50 Гр с последующим локальным облучением опухоли молочной железы РОД 2 Гр СОД 16 Гр.

После завершения лучевой терапии проводится системная терапия в соответствии с таблицами 56-58.

Если проводилось 3-4 курса неоадъювантной полихимиотерапии, то назначается еще 4 курса адъювантной полихимиотерапии.

189.5.4. При отсутствии эффекта от второй линии НПХТ и/или предоперационной лучевой терапии проводится лечение по индивидуальным схемам.

189.5.5. Техника проведения лучевой терапии.

Лучевая терапия молочной железы и зон регионарного метастазирования осуществляется 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. При отсутствии

ускорителей в онкодиспансерах дополнительное облучение опухоли не проводится.

Облучение больной проводится в положении на спине, рука (на стороне поражения) отводится в сторону под углом 90^0 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.

189.5.5.1. Надключичное поле.

Облучение надключичных лимфатических узлов проводится с переднего поля наклоном пучка на 10 - 15^0 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.

189.5.5.2. 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-го ребра в месте прикрепления его к грудине.

Глубина расположения точки расчета определяется по компьютерно-томографическому скану в центре поля.

189.5.5.3. Тангенциальные поля.

Верхняя граница: уровень грудинно-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 грудинно-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.

189.5.5.4. Лопаточно-подмышечное поле.

В случае необходимости дополнительного облучения зоны расположения подмышечных лимфоузлов используется лопаточно-подмышечное поле.

Медиальная граница поля расположена на 1 см кнутри от края грудной клетки.

Верхняя граница – верхний край ключицы.

Боковая граница – латеральный край головки плеча.

Нижняя граница – тот же уровень, что и нижний край надподключичного 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.

189.5.6. Для адъювантной ПХТ используются следующие схемы:

189.5.6.1. CMF (таблица 59).

Таблица 59

14-дневный вариант ПХТ по схеме CMF

Схема	Препарат	Разовая доза, мг/м^2	Путь введения	Дни введения
C	Циклофосфамид	100	внутрь	ежедневно с 1-го по 14-й
M	Метотрексат	40	внутривенно струйно	1,-8-й

F	Фторурацил	600	внутривенно струйно	1,-8-й
Курсы лечения повторяют каждые 4 недели (повторяют курс на 29 день, т.е. интервал между курсами 2 недели) 6 курсов.				

Для больных старше 60 лет доза метотрексата составляет 30 мг/м^2, фторурацила – 400 мг/м^2.

Перед началом лечения производится катетеризация периферической или центральной вены. Наиболее рациональной является аппаратная инфузия.

Больным РМЖ с неблагопритным прогнозом рекомендуется проведение ПХТ с антрациклинсодержащими производными (доксорубицин, эпирубицин), 4 курса.

При метастатическом поражении 4-х и более регионарных лимфатических узлов проводятся 4 курса ПХТ по схеме ЕС и затем 3 курса ПХТ по схеме CMF.

189.5.6.2. CAF:

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й день.

Интервал 3 недели (4 курса).

Больным РМЖ с неблагоприятным прогнозом, у которых имеется патология со стороны сердечно-сосудистой системы, проводятся схемы ПХТ с эпирубицином.

189.5.6.3. ЕС:

эпирубицин 60–90 мг/м^2 внутривенно в течение 20 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели (4 курса).

189.5.6.4. АС:

доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели (4 курса).

189.6. IV стадия.

В этой стадии процесса РМЖ неизлечим. 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 с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

Если хирургическое лечение не планируется, то на первом этапе выполняют трепан-биопсию опухоли, либо биопсию метастатического лимфатического узла. Определяют гормонорецепторный, HER2/*neu* статус опухоли. 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-я линия эндокринотерапии – ингибиторы и (или) инактиваторы ароматазы. 3-я линия гормонотерапии – прогестины. При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначается полихимиотерапия.

У больных в пременопаузе с вышеуказанной локализацией метастазов и с положительным гормонорецепторным статусом опухоли производится кастрация: хирургическая, либо лучевая, либо фармакологическая (гозерелин). Затем проводится антиэстрогенотерапия тамоксифеном, после окончания ремиссии от которой назначаются ингибиторы или инактиваторы ароматазы. 3-я линия гормонотерапии – прогестины. При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначается полихимиотерапия.

При отрицательном гормонорецепторном статусе опухоли проводится системная химиотерапия. При этом у больных с гиперэкспрессией/амплификацией HER2/neu назначается трастузумаб в сочетание или без полихимиотерапии.

Схемы химиотерапии такие же как и при лечении рецидов и метастазов рака молочной железы после ранее проведенного лечения.

При гиперкальциемии и литических метастазах в костях длительно назначаются бифосфонаты.

190. Лучевая терапия при метастазах рака молочной железы.

190.1. Метастазы в головном мозгу.

При солитарном метастазе в головном мозгу тактика лечения должна определяться консилиумом с участием хирурга-маммолога,

радиолога, химиотерапевта и нейрохирурга для обоснованного отказа от хирургического удаления метастаза или проведения химиотерапии.

Облучается весь головной мозг в РОД 4 Гр, СОД 20-24 Гр (либо 3 Гр, СОД 30 Гр), затем прицельно облучается 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.

190.2. 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.

190.3. Метастазы в печени.

При выявлении метахронного 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 РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

При множественном поражении возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30-40 Гр.

191. 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 1-го 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-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, производится мастэктомия с последующей системной терапией. Обязательным является гистологическое исследование удаленного препарата и определение в нем уровней гормональных рецепторов и экспрессии HER2/neu.

192. Монохимиотерапия:

192.1. Винорельбин – 25-30 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин или 60-80 мг/м^2 внутрь 1 раз в неделю.

192.2. Доцетаксел 100 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин в 1-й день (на фоне пре- и постмедикации).

Интервал 4 недели.

192.3. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенная 3-часовая инфузия (на фоне премедикации).

Интервал 3 недели.

192.4. Капецитабин по 1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в день (2500 мг/м^2 в сутки), не позднее, чем через 30 минут после еды в течение 14 дней, запивая только водой. Повторные курсы через 7 дней.

193. Полихимиотерапия.

193.1. CMF:

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й и 8-й дни

метотрексат 40 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни

фторурацил 600 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

Интервал 3 недели (курс повторяют на 28-й день).

193.2. FAC:

фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

193.3. EC:

эпирубицин 60 – 90 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

193.4. Доксорубицин + доцетаксел:

доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 1 час;

доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 60 мин (на фоне пре- и постмедикации).

Интервал 3 – 4 недели.

193.5. Доксорубицин + паклитаксел:

доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 1 час;

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в течение 3 ч (на фоне премедикации) в 1-й день.

Интервал 3 недели.

193.6. FEC:

фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день;

эпирубицин 60 -100 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно течение 20-30 мин в 1 день.

Интервал 3–4 недели.

193.7. Винорельбин +доксорубицин:

винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин или внутрь 60 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

193.8. TAC:

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 45 мин

доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин в 1-й день на фоне пре- и постмедикации.

Интервал 3 недели.

Обязательно введение гемопоэтического колониестимулирующего фактора через 24 часа после окончания введения цитостатиков до отстройки кроветворения: кол-во нейтрофилов > 1000/мл^3.

193.9. Капецитабин+ доцетаксел:

капецитабин по 1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в день с 1 по 14 дни

доцетаксел от 75 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин на фоне пре- и постмедикации

Интервал 3 недели (от начала введения доцетаксела).

193.10. Капецитабин + винорельбин:

капецитабин по 1000 мг/м^2 внутрь утром и вечером с 1 по 14 дни,

винорельбин 60 мг/м^2 внутрь в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 7 дней после окончания приема капецитабина.

193.1. Доцетаксел + карбоплатин:

доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин в 1-й день на фоне пре- и постмедекации;

карбоплатин AUC 5-6 внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

У больных с гиперэкспрессией/амплификацией HER2/neu в опухоли химиотерапию проводят по следующим схемам

193.12. Винорельбин + трастузумаб:

винорельбин 25 мг/м^2 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 течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг и при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин.

193.13. Трастузумаб+доцетаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день, еженедельно: первое введение в дозе 4 мг/кг в течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг и при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин;

доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 60 мин на фоне пре- и постмедикации, каждые 21 день.

193.14. Трастузумаб + паклитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день, еженедельно: первое введение в дозе 4 мг/кг в течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг и при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин;

паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации, повторные введения через 3 недели.

193.15. Трастузумаб+карбоплатин+доцетаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день, еженедельно: первое введение в дозе 4 мг/кг в течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг и при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин;

доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 60 мин на фоне пре- и постмедикации, каждые 21 день;

карбоплатин AUC 5 – 6 в 1-й день внутривенно в течение 15-30 мин, каждые 21 день.

193.16. Трастузумаб+карбоплатин+пакслитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день, еженедельно: первое введение в дозе 4 мг/кг в течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг и при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин;

паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации, каждые 21 день;

карбоплатин AUC 5 – 6 в 1-й день внутривенно в течение 15-30 мин, каждые 21 день.

194. Рак грудной железы у мужчин.

Рак грудной железы у мужчин лечится также, как и рак молочной железы у женщин при центральной локализации опухоли. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются. Во всех случаях производится мастэктомия.

195. Рак Педжета.

Для правильной постановки диагноза болезни Педжета необходимо выполнить следующие диагностические мероприятия: клиническое обследование, двустороннюю маммографию, биопсию сосково-ареолярного комплекса и кожи молочной железы на всю ее глубину.

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 этих 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 (таблицы 56-58).

196. Филлоидные опухоли (филлоидные цистосаркомы).

Филлоидные опухоли состоят как из стромальных, так и из эпителиальных элементов. Существуют доброкачественные, пограничные и злокачественные подтипы филлоидных опухолей, хотя нет общих единых рекомендаций относительно критериев их отнесения к тому или иному подтипу 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 филлоидных 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 филлоидные опухоли редко метастазируют в подмышечные лимфоузлы, хирургическое стадирование или выполнение подмышечной лимфодиссекции не нужны, если при клиническом обследовании не выявляются патологические их изменения.

Лечение местных рецидивов – широкое иссечение со свободным от опухоли краем резекции.

Хотя эпителиальный компонент большинства филлоидных опухолей содержит рецепторы к стероидным гормонам, нет доказательств, что эндокринная терапия может быть использована для лечения филлоидных опухолей. Аналогичным образом, нет доказательств, что адъювантная цитостатическая терапия или лучевая терапия уменьшают риск развития рецидива или смертности.

Лечение филлоидных цистосарком с отдаленными метастазами проводится в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей.

197. Наблюдение, сроки и объем обследования.

После окончания специального лечения в течение первых двух лет больные наблюдаются каждые 3 месяца, на третьем году – каждые 4 месяца, на 4–5-м году – 1 раз в полгода, затем 1 раз в год.

При каждом посещении необходим осмотр онкологом, онкогинекологом (ежегодный осмотр гинекологом особенно необходим женщинам в состоянии менопаузы, принимающим тамоксифен).

Рентгенологическое исследование легких необходимо выполнять 1 раз в год.

При органосохраняющем лечении один раз в 1-2 года выполняется двусторонняя маммография, после мастэктомии один раз в 1-2 года выполняется маммографическое исследование противоположной молочной железы.

УЗИ органов брюшной полости выполняется 1 раз в 6 месяцев (первые три года), затем 1 раз в год. Сцинтиграфия костей скелета выполняется 1 раз в 1-2 года.

ГЛАВА 23
РАК ВУЛЬВЫ (С51)

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 вирусом 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%. Мультицентрическое поражение имеет место в 20% случаев. Опухоль может быть в виде бугристого разрастания, плоской язвы с валикообразными краями или узла в толще тканей вульвы.

Опухоль распространяется по протяжению и путем метастазирования в регионарные лимфоузлы (паховые, бедренные), а затем в тазовые лимфоузлы. Изолированные метастазы в тазовых лимфоузлах бывают редко. Они возможны при локализации опухоли в области клитора. У больных с размерами опухоли в пределах Т1 частота обнаружения регионарных лимфоузлов составляет 8,9%, Т2 – 25,3-35%, Т3 – 31,1-55%. Гематогенная диссеминация рака вульвы – большая редкость.

В течение последних 10 лет в Республике Беларусь ежегодно регистрировалось 150-160 случаев заболевания раком вульвы. В 2005 году в Республике Беларусь зарегистрировано 163 новых случаев заболевания раком данной локализации. Из числа вновь выявленных больных у 50 пациенток (30,7%) была установлена I стадия заболевания, у 64 (39,3%) – II. Заболеваемость женщин республики раком вульвы (грубый интенсивный показатель) составила 3,1‰, Стандартизованный показатель заболеваемости – 1,5‰, В течение 2005 г. умерло 77 больных. Грубый интенсивный показатель смертности составил 1,5‰, а стандартизованный – 0,6‰. Одногодичная летальность была 28,0%, соотношение смертности и заболеваемости раком вульвы равно 0,47. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 626 больных раком вульвы, показатель болезненности равен 12,0 на 100 000 населения.

198. Гистологическая классификация.

Карцинома бартолиновой железы.

Бородавчатая карцинома.

Плоскоклеточная карцинома in situ.

Плоскоклеточная карцинома.

Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия, Grade 3.

Базальноклеточная карцинома.

Аденокарцинома.

Болезнь Педжета.

Аденоплоскоклеточная карцинома.

К плоскоклеточному раку вульвы относят собственно плоскоклеточный рак, а также базально-клеточную и бородавчатую карциномы. Последние две формы имеют относительно доброкачественное течение.

Карцинома бартолиновой железы встречается редко, составляя 1-3% злокачественных опухолей вульвы. Для этого заболевания характерна высокая частота поражения паховых лимфатических узлов.

Аденогенный, аденоплоскоклеточные гистологические типы, равно как и рак Педжета, наблюдаются крайне редко.

199. Анатомические области.

Большая половая губа (С 51.0).

Малая половая губа (С 51.1).

Клитор (С 51.2).

Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеука занных локализаций (С 51.8).

Вульва неуточненной части (С 51.9).

200. Классификации (FIGO и TNM, 2002 г.).

Для стадирования используются классификации FIGO и TNM. Для оценки стадии FIGO применяются данные хирургического вмешательства. У пациенток, не подвергнутых оперативному лечению, применяется клиническое стадирование.

Классификация применяется только для первичного рака вульвы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, должен классифицироваться как рак вульвы.

200.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для вульвы являются бедренные и паховые лимфатические узлы.

200.2. Т – первичная опухоль (таблица 60).

Таблица 60

TNM категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется.

Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T1	I	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и менее в наибольшем измерении.
T1a	IA	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и менее в наибольшем измерении с инвазией подлежащих тканей до 1 мм (глубина инвазии определяется от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного дермального выроста до самой глубокой точки инвазии).
T1b	IB	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и менее в наибольшем измерении с инвазией подлежащих тканей более 1 мм (глубина инвазии определяется от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного дермального выроста до самой глубокой точки инвазии).
T2	II	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, более 2 см в наибольшем измерении.
T3	III	Опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо.
T4	IVA	Опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистую оболочку мочевого пузыря, прямой кишки или фиксирована к лобковой кости, верхнюю часть уретры.

200.3. 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 на одной стороне.

N2 – имеется двустороннее поражение регионарных лимфатических узлов

200.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в тазовых лимфоузлах).

200.5. 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. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

200.6. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.
G3 – низкая степень дифференцировки.
G4 – недифференцированная опухоль.
200.7. Группировка по стадиям (таблица 61).

Таблица 61

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Стадия IVA	T1-3 T4	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Стадия IVB	T1-4	N0, N1, N2	M1

200.8. Резюме (таблица 62).

Таблица 62

TNM категории	FIGO стадии	
T1		Ограничена вульвой/ промежностью ≤ 2 см
T1a	IA	Инвазия в подлежащие ткани ≤ 1,0 мм
T1b	IB	Инвазия в подлежащие ткани > 1,0 мм
T2	II	Ограничена вульвой/ промежностью > 2 см
T3	III	Нижняя часть уретры/ влагалище/ анус
T4	IVA	Слизистая оболочка мочевого пузыря/ слизистая оболочка прямой кишки/ верхняя часть уретры / кость
N1	III	Одностороннее
N2	IVA	Двустороннее
M1	IVB	Отдаленные метастазы

201. Диагностические мероприятия.
Диагноз рака вульвы, как правило, не вызывает сомнения.
201.1. Обязательно следует выполнить:
гинекологический осмотр;
кольпоскопию вульвы, влагалища и шейки матки (синхронный плоскоклеточный рак этих органов при наличии рака вульвы составляет 13%);
цитологическое исследование;
гистологическое исследование биоптата опухоли;
УЗИ паховых, бедренных и подвздошных лимфатических узлов;
эхоскопию органов брюшной полости и малого таза;
рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
201.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

тонкоигольная пункционная биопсия паховых и бедренных лимфоузлов под контролем УЗИ (при подозрении на их метастатическое поражение);

цистоскопия (при прорастании оболочки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ);

ректороманоскопия (при местно-распространенном раке вульвы или при наличии жалоб);

компьютерная, предпочтительнее магнитно-резонансная томография (при трудности уточнения распространения болезни УЗИ и другими методами).

ЭКГ.

201.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, билирубин, глюкоза)

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

202. Общие принципы лечения.

Ведущими методами лечения рака вульвы являются хирургический и комбинированный. Традиционным объемом операции, является радикальная вульвэктомия и пахово-бедренная лимфодиссекция. При небольших размерах опухоли последняя может осуществляться через раздельные разрезы. Однако при использовании методов пластической хирургии при укрытии дефектов вульвы в случаях большого местного распространения опухоли эффективно моноблочное удаление комплекса тканей, включающих ткани лобок, вульву и бедренно-паховую клетчатку с обеих сторон.

При планировании объема и техники оперативных вмешательств предлагается применение следующего алгоритма:

При раке вульвы IA стадии показана радикальная вульвэктомия; может быть выполнено широкое иссечение опухоли (1 см от границы опухоли); лимфодиссекция не требуется.

При раке вульвы IB стадии с инвазией в подлежащие ткани от 1 до 5 мм (> 1 мм и < 5 мм), латеральной локализации опухоли, высокой ее дифференцировке, отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении лимфоузлов, вместо радикальной вульвэктомии возможно осуществление радикального иссечения опухоли

(2 см от края последней) и паховой лимфодиссекции на стороне поражения.

Местные рецидивы после радикального иссечения опухоли возникают в 7%, после радикальной вульвэктомии – в 6% случаев.

Остальным больным раком вульвы IB стадии, а также II и III стадий показана радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией.

При наличии метастазов в удаленных регионарных лимфоузлах (T1-3 N1,2 M0) рекомендуется дополнительное выполнение тазовой лимфодиссекции либо последующего облучения зоны пахово-бедренных и тазовых лимфоузлов.

В случаях рака вульвы II стадии больших размеров, локализующегося в области клитора, задней спайки и/или промежности, а также распространения рака на область ануса или нижние отделы прямой кишки и/или наличия нерезектабельных метастатических образований в пахово-бедренных лимфатических узлах (рак вульвы III-IV стадий) показано комбинированное лечение с предоперационным облучением первичного очага и зон регионарного метастазирования с целью уменьшить размеры опухоли и создать условия для последующей операции. Доза за фракцию составляет 2 Гр, суммарная – 30-50 Гр. В случаях распространения опухоли на влагалище или уретру дистанционное облучение дополняется внутриполостной гамма-терапией (эндовагинально и/или эндоуретрально до 70-80 Гр). Операция назначается через 3-4 недели. При больших размерах остаточной опухоли возможно выполнение вульвэктомии с резекцией прямой кишки и наложением противоестественного заднего прохода или задней экзентерации (экстирпации матки, влагалища и прямой кишки) в сочетании с пахово-бедренной и тазовой лимфодиссекцией (тазовая лимфодиссекция показана в случаях наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов и радикальности операций на первичном очаге и зоне регионарного метастазирования R_0).

Послеоперационная лучевая терапия проводится с целью предотвращения местно-регионарных рецидивов рака вульвы. Она показана при нерадикальности выполненной операции ($R_{1,2}$), а также при наличии метастазов в удаленных лимфатических узлах. Облучение зоны ложа первичной опухоли, равно как и пахово-бедренно-подвздошной области, осуществляется 5 раз в неделю до суммарной дозы 40-50 Гр (при отсутствии предоперационной лучевой терапии).

202.1. 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 30-50 Гр.

Методом выбора при дистанционной лучевой терапии у больных раком вульвы является облучение на линейных ускорителях электронами с энергией 10-15 МэВ. При отсутствии возможности облучения быстрыми электронами используют гамма-терапевтические аппараты с зарядом радиоактивного Со (энергия гамма-квантов 1,25 МэВ). Границы поля должны отстоять на 2-3 см от видимой границы опухоли.

В случае осуществления облучения на гамма-терапевтических установках после подведения дозы порядка 24-30 Гр в связи с развитием местных лучевых реакций следует делать перерыв длительностью в 2-3 недели. С учетом клинической ситуации после подведения на вульву 30-40 Гр присоединяется внутритканевая, реже – внутриполостная (эндовагинальная или эндоуретральная) гамма-терапия до суммарной дозы эквивалентной 70-80 Гр. При больших размерах опухоли, а также при отсутствии брахитерапевтической техники для внутритканевого облучения, после перерыва лечение начинают с дистанционной лучевой терапии до СОД 60 Гр. Далее присоединяют эндовагинальную брахитерапию по 3 Гр 3 раза в неделю до СОД эквивалентной 70-80 Гр.

Область регионарных пахово-бедренных лимфоузлов облучается одновременно с первичным очагом. При отсутствии метастазов СОД доводится до 40 Гр. При наличии увеличенных метастатически пораженных лимфоузлов после подведения дозы 40-50 Гр возможно сужение поля и локальное облучение метастатического узла до СОД порядка 55-65 Гр.

Во время предоперационной или радикальной лучевой терапии рекомендуется использование химиопрепаратов (фторурацил 250 мг в вену и/или цисплатин 10 мг в вену за 1 час до сеанса облучения).

Программа лечения рецидивов рака вульвы определяется распространенностью опухоли. При резектабельных рецидивах возможно выполнение повторного хирургического вмешательства, которое может быть дополнено облучением и химиотерапией. При нерезектабельных рецидивах используется лучевая терапия в комбинации с химиотерапией.

202.2. Химиотерапия применяется у больных запущенным или рецидивным раком вульвы.

202.2.1. Цисплатин 70-90 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

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

фторурацил 4 г/м^2 внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов.

Курсы повторяют каждые 28 дней.

202.2.3. Митомицин – 10 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

фторурацил – 1 г/м^2/день внутривенная непрерывная инфузия начиная через 30 минут после введения митомицина в 1-й , 2-й и 3-й дни.

Этот режим может дополняться лучевой терапией, которая назначается через 10 дней после химиотерапии.

203. Лечение по стадиям (таблица 63).

Таблица 63

<table>
<tr><th>Стадии 0, I</th><th>Стадия II</th></tr>
<tr><td>Стандарт
0, рак in situ
локальное иссечение.</td><td rowspan="2">Стандарт
радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия***;
предоперационная лучевая терапия (при больших опухолях клитора, задней спайки и промежности) + радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция;
химиолучевая на первичный очаг и регионарные лимфоузлы*</td></tr>
<tr><td>Стадия IA</td></tr>
<tr><td>Стандарт
радикальная вульвэктомия или широкое иссечение опухоли;
внутритканевая брахитерапия*.</td><td></td></tr>
<tr><td>Стадия IB</td><td>Стадия III</td></tr>
<tr><td>Стандарт
радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция** + послеоперационная лучевая терапия***;
лучевая терапия на первичный очаг и регионарные лимфоузлы*</td><td>Стандарт
радикальная вульвэктомия + двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция + послеоперационная лучевая терапия***;
предоперационная лучевая терапия (при нерезектабельной опухоли) + радикальная вульвэктомия + пахово-бедренная лимфодиссекция;
радикальная химиолучевая терапия на первичный очаг и пахово-бедренные зоны*.</td></tr>
</table>

Стадия IV и рецидивы
Индивидуализированно различные по объему оперативные вмешательства; паллиативная лучевая терапия; паллиативная полихимиотерапия. Примечание при использовании лучевой терапии применяют фторурацил и/или цисплатин.

* при общесоматических противопоказаниях к операции;

** при размере опухоли < 2 см, инвазии в ткани < 5 мм, латеральной локализации, высокой дифференцировке возможно радикальное иссечение опухоли и односторонняя паховая лимфодиссекция;

*** 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.

204. Наблюдение, сроки и объем обследования.

204.1. Объем обследования:

клиническое обследование;

взятие мазков для цитологического изучения из вульвы и влагалища;

лабораторное исследование;

кольпоскопия вульвы;

гинекологическое исследование;

пальпация пахово-бедренной зоны;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);

УЗИ органов брюшной полости (при наличии жалоб).

204.2. По показаниям: сцинтиграфия костей скелета, компьютерная томография, ирригоскопия, колоноскопия, внутривенная урография.

204.3. Режим наблюдения:

первый, второй год – 1 раз в 3 мес.;

третий, четвертый и пятый год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем 1 раз в год.

ГЛАВА 24
РАК ВЛАГАЛИЩА (С52)

Первичный рак влагалища составляет всего 1-2% по отношению ко всем злокачественным опухолям женских половых органов. Метастатический рак влагалища встречается гораздо чаще.

Развитие первичного рака влагалища связывается с инфицированием вирусом папиломы человека и вирусом герпеса (тип 2) в репродуктивном возрасте, инволютивными и дистрофическими процессами в постменопаузальном периоде, а также иммунодепресивными 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 пяти лет в Беларуси злокачественными опухолями этой локализации заболевало ежегодно от 30 до 40 женщин. В 2005 г. в республике зарегистрировано 30 новых случаев заболевания раком влагалища. Из числа вновь выявленных больных у 12 пациенток (40,0%) была установлена I стадия заболевания, у 12 (40,0%) – II. Заболеваемость женщин республики раком влагалища (грубый интенсивный показатель) составила $0{,}6‰_{000}$. Стандартизованный показатель заболеваемости – $0{,}3‰_{000}$. В течение года умерло 15 женщин. Грубый интенсивный показатель смертности составил $0{,}3‰_{000}$, а стандартизованный – $0{,}1‰_{000}$. Одногодичная летальность была 20,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком влагалища равно 0,50. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 139 больных, болезненность составила $2{,}7‰_{000}$.

205. Гистологическая классификация.

Карцинома in situ

Карцинома

Папилярная плоскоклеточная карцинома неинвазивная

Папилярная плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная карцинома in situ

Плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная ороговевающая карцинома

Плоскоклеточная крупноклеточная неороговевающая карцинома

Плоскосклеточная карцинома in situ с подозрением на инвазию стромы

Плоскоклеточная карцинома микроинвазивная

Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия Grade 3

Лимфоэпителиальная карцинома
Светлоклеточная плоскоклеточная карцинома
Аденокарцинома in situ
Аденокарцинома
Аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией
Аденокарцинома с веретеноклеточной метаплазией
Саркома
Веретеноклеточная саркома

206. Анатомические области.

Влагалище (C52.9).

207. Классификации (FIGO и TNM, 2002 г.).

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. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

207.1. 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.

207.2. T – первичная опухоль (таблица 64).

Таблица 64

TNM категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ)
T1	I	Опухоль ограничена влагалищем
T2	II	Опухоль инфильтрирует паравагинальные ткани, но не достигает стенки таза
T3	III	Опухоль достигает стенки таза
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки, и/или выходит за пределы таза
M1	IVB	Отдаленные метастазы

207.3. 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.

M – Отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

207.4. 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 , а гистологическое исследование тазовых узлов обычно включает 10 и более узлов. Если узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее, чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

207.5. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

207.6. Группировка по стадиям (таблица 65).

Таблица 65

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Стадия IVA	T4	N0-1	M0
Стадия IVB	T1-4	N0-1	M1

207.7. Резюме (таблица 66).

Таблица 66

TNM категории	FIGO стадии	
T1	I	Стенка влагалища
T2	II	Паравагинальные ткани
T3	III	Достигает стенки таза
T4	IVA	Слизистая оболочка мочевого пузыря/слизистая оболочка прямой кишки выходит за пределы таза
N1	–	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
M1	IVB	Отдаленные метастазы

208. Диагностические мероприятия.

Гинекологический осмотр.

Кольпоскопию вульвы, влагалища и шейки матки.

Цитологическое исследование мазков влагалища.

Гистологическое исследование биоптата опухоли.

Гистологическое исследование соскоба из цервикального канала и полости матки.

УЗИ паховых, бедренных и подвздошных лимфатических узлов.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Экскреторную внутривенную урографию (при местно-распространенном раке или при наличии жалоб).

По показаниям выполняются следующие мероприятия:

Тонкоигольная пункционная биопсия паховых и бедренных лимфатических узлов под контролем УЗИ (при подозрении на их метастатическое поражение).

Цистоскопия (при прорастании слизистой оболочки мочевого пузыря опухолью по данным УЗИ).

Ректороманоскопия (при местно-распространенном раке влагалища или при 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.

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, билирубин, глюкоза)

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

209. 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 редко, в основном на ранних стадиях рака при локализации опухоли в верхней трети задней стенки влагалища. Лучевую терапию проводят в

большинстве случаев. При этом выбор зон регионарного метастазирования для облучения зависит от локализации первичного очага во влагалище. При локализации опухоли в верхней и средней третях влагалища, лимфа оттекает в те же группы лимфатических узлов, как при раке шейки матки. В связи с этим облучению подлежат тазовые лимфатические узлы от уровня нижнего края IV поясничного позвонка до нижнего края лонного сочленения. При локализации опухоли в нижней трети влагалища, дренирование лимфы может идти как в тазовые, так и в пахово-бедренные лимфоузлы. В этом случае в зону облучения включаются тазовые и пахово-бедренные лимфатические узлы.

209.1. Лечение рака влагалища in situ и I стадии.

В случае рака влагалища in situ могут выполняться локальное иссечение опухоли, местное применение 5% фторурациловой мази или внутривлагалищная гамма-терапия, подведенная теми же методами и дозами, как при раке I стадии с глубиной инвазии до 2 мм.

У молодых женщин, имеющих рак влагалища I стадии с локализацией опухоли в верхней трети задней стенки, возможна радикальная гистерэктомия с удалением верхней половины влагалища и с тазовой лимфодиссекцией. Во всех остальных случаях используется лучевая терапия.

При поверхностных опухолях с глубиной инвазии до 2 мм проводится брахитерапия на первичный очаг.

Если опухоль расположена в верхних отделах органа, то проводится внутриполостная гамма-терапия как при лечении шейки матки. Метрокольпостаты вводят в полость матки и боковые своды влагалища. Используются следующие режимы фракционирования: 5 Гр 2 раза в неделю (10 фракций), суммарные очаговые дозы 50 Гр в точках А.

При локализации опухоли с глубиной инвазии до 2 мм в нижней трети влагалища внутриполостную гамма-терапию проводят в виде влагалищных аппликаций цилиндрическим кольпостатом. Оптимальной разовой дозой считается 3 Гр при режиме облучения 3 раза в неделю. Облучение всех стенок влагалища осуществляется до суммарной дозы 27-30 Гр. После 2-х недельного перерыва продолжают лечение либо по вышеописанной схеме, либо проводят внутритканевую брахитерапию дозой 30 Гр. Суммарные поглощенные дозы в области опухоли с учетом внутриполостного и внутритканевого компонента составляют 65-70 Гр.

При опухолях с глубиной инвазии более 2 мм применяется сочетанная лучевая терапия с облучением первичного очага и зон регионарного метастазирования.

На первом этапе дистанционного облучения в облучаемый объем включают первичную опухоль (всю влагалищную трубку независимо от уровня поражения) и зоны регионарного метастазирования.

При поражении верхней и средней третей влагалища, как и при раке шейки матки, облучаются все группы тазовых лимфатических узлов до бифуркации аорты. Применяется двухпольная методика облучения с использованием двух противолежащих полей (абдоминальное и крестцовое). Нижняя граница поля находится на уровне нижнего края лонного сочленения или на 4 см ниже нижнего края опухоли; верхняя граница – на уровне нижнего края IV поясничного позвонка; латеральные – на уровне середины головок бедренных костей.

При локализации опухоли в нижней трети влагалища на первом этапе проводят дистанционное облучение всех групп тазовых лимфатических узлов от нижнего края IV поясничного позвонка до уровня на 1,5 см ниже нижнего края лонного сочленения с включением групп пахово-бедренных лимфатических узлов.

Облучение проводится в режиме традиционного фракционирования РОД 2 Гр ежедневно. Открытыми полями на область малого таза подводится 10 Гр, затем облучение проводится с центральным блоком до 40 Гр (в дни свободные от сеансов брахитерапии).

После подведения 10 Гр дистанционным методом начинают проводить брахитерапию вышеописанным способом. Суммарные поглощенные дозы в области опухоли с учетом дистанционного, внутриполостного и/или внутритканевого компонента составляют 70-80 Гр.

209.2. Лечение рака влагалища II и III стадий. .

209.2.1. Лечение женщин раком влагалища II и III стадий включает сочетанную лучевую терапию первичного очага и зон регионарного метастазирования в зависимости от локализации опухоли.

На первом этапе дистанционной лучевой терапии открытыми полями на область малого таза подводится доза 30 Гр в режиме обычного фракционирования. После 2-х недельного перерыва поводят дистанционную лучевую терапию по 2 Гр до СОД 50 Гр с центральным блоком. В свободные от дистанционной лучевой терапии дни проводится внутриполостная гамма-терапия РОД 3 Гр при режиме облучения 3 раза в неделю (30 Гр). На остаточную опухоль локально проводят облучение внутритканевым методом контактной лучевой терапии. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах дозу на них доводят локально до 60 Гр. Методики брахитерапии в схеме сочетанной лучевой терапии применяются как при лечении I стадии рака влагалища. Суммарные поглощенные дозы в области опухоли с учетом дистанционного, внутриполостного и/или внутритканевого компонента составляют 70-80 Гр.

209.2.2. Лучевую терапию следует сочетать с химиотерапией по ниже следующим схемам:

209.2.2.1. Еженедельное внутривенное введение перед сеансом лучевой терапии цисплатина (40 мг/м^2) в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель).

209.2.2.2. Ежедневное внутривенное введение за час до сеанса облучения 10 мг цисплатина (до суммарной дозы 150 мг) и 250 мг фторурацила (до суммарной дозы 4000-5000 мг).

209.3. Лечение рака влагалища IV стадии и рецидива.

209.3.1. 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 малого таза с тазовой лимфодиссекцией. Экзентерация малого таза 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).

209.3.2. Применяются индивидуальные схемы паллиативной лучевой терапии и паллиативной химиотерапии. Стандартных режимов химиотерапии нет, при плоскоклеточном раке используют те же программы химиотерапии, что и при раке шейки матки.

209.4. Лечение по стадиям (таблица 67).

Таблица 67

<table>
<tr><td rowspan="2">Рак in situ
Стандарт
местное иссечение опухоли;
5% фторурациловая мазь;
внутривлагалищная гамма-терапия</td><td>Стадия I инвазия до 5 мм
Стандарт
внутриполостная гамма-терапия</td></tr>
<tr><td>Стадия I
Стандарт
сочетанная лучевая терапия
Индивидуализированно
у молодых компенсированных в общем плане женщин (при локализации опухоли в верхней трети влагалища) радикальная гистерэктомия с удалением верхней половины влагалища, тазовая лимфодиссекция</td></tr>
<tr><td>Стадия II, III
Стандарт
химиолучевая терапия</td><td>Стадия IV и рецидивы
Индивидуализированно
паллиативная дистанционная лучевая терапия;
паллиативная полихимиотерапия;
экзентерация (рецидивы после сочетанной лучевой терапии и при первичном процессе у женщин молодого возраста)</td></tr>
</table>

210. Наблюдение, сроки и объем обследования.

210.1. Объем обследования:

клиническое обследование;

ректовагинальное гинекологическое исследование;

лабораторное исследование;

кольпоскопия влагалища (при наличии патологических выделений или визуальных изменений);

цитологическое исследование материала из влагалища;

УЗИ органов брюшной полости и малого таза (при наличии жалоб).

210.2. По показаниям: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, сцинтиграфия костей скелета, ирригоскопия, колоноскопия, внутривенная урография.

210.3. Режим наблюдения:

первый, второй год – 1 раз в 3 мес.;

третий, четвертый и пятый год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем 1 раз в год.

ГЛАВА 25
РАК ШЕЙКИ МАТКИ (С53)

Среди больных раком шейки матки преобладают женщины в возрасте 40-60 лет. Средний возраст пациенток составляет 54,5 года. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки у женщин молодого возраста. Характерно раннее возникновение метастазов в регионарных лимфоузлах. Их частота при размерах опухоли в пределах Т1 составляет 10-25%, Т2 – 25-45%, Т3 – 30-65%. Гематогенное метастазирование наиболее характерно для мезонефроидного, светлоклеточного и низкодифференцированного гистологического типов опухоли. При вовлечении в патологический процесс яичников возможен имплантационный путь метастазирования.

Последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно заболевающих раком шейки матки практически не изменялось и находилось в интервале от 790 до 900 случаев. В 2005 году в Республике Беларусь зарегистрировано 907 новых случаев заболевания раком шейки матки. Из вновь выявленных больных у 322 пациенток (35,5%) была установлена I стадия заболевания, у 342 (37,7%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики раком шейки матки составил 17,4‰, Стандартизованный показатель заболеваемости – 12,3‰, В течение 2005 г. умерло 367 больных, грубый интенсивный показатель смертности составил 7,0‰, а стандартизованный – 4,3‰. Одногодичная летальность была 15,9%. Соотношение смертности и заболеваемости раком шейки матки – 0,40. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 10765 больных, болезненность составила 206,3‰.

211. Гистологическая классификация.

Недифференцированная карцинома.
Мелкоклеточная карцинома.
Бородавчатая карцинома.
Плоскоклеточная карцинома in situ.
Плоскоклеточная карцинома.
Плоскоклеточная ороговевающая карцинома.
Крупноклеточная плоскоклеточная неороговевающая карцинома.
Мелкоклеточная плоскоклеточная неороговевающая карцинома.
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия Grade 3.
Аденоидно-базальная карцинома.
Аденокарцинома in situ.
Аденокарцинома.
Аденоидно-кистозная карцинома.
Нейроэндокринная карцинома.

Светлоклеточная аденокарцинома.

Эндометриоидная аденокарцинома.

Аденоплоскоклеточная карцинома.

212. Анатомические области.

Внутренняя часть (С 53.0).

Наружная часть (С 53.1).

Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (С 53.8).

Шейка матки неуточненной части (С 53.9).

213. Классификации (FIGO и TNM, 2002 г.).

В настоящее время распространенность рака шейки матки определяется в рамках стадирования по FIGO и TNM. Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

Поскольку многие пациентки лечатся лучевым методом и не подвергаются операции, у всех больных раком шейки матки проводится клиническое стадирование. При оценке стадий используют физикальный осмотр, методы визуализации и морфологическое изучение ткани, полученной при биопсии шейки матки (в том числе конической).

Классификация применяется только для рака шейки матки. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

Стадии по FIGO основаны на хирургическом стадировании. Это включает гистологическое исследование удаленного конуса или ампутированной части шейки матки (TNM стадии базируются на клинической и/или патологической классификации).

213.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные.

Поражение других лимфатических узлов, таких как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

213.2. Т – первичная опухоль (таблица 68).

Таблица 68

TNM категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0	0	Первичная опухоль не определяется.
Tis		Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T1	I	Рак шейки матки, ограниченный шейкой (распространение на тело матки не учитывается).
T1a	IA	Инвазивная опухоль диагностируется только микроскопически. Все

		макроскопически определяемые поражения (даже при поверхностной инвазии) обозначают как T1b/IB.
T1a1	IA1	Инвазия опухоли в подлежащие ткани 3,0 мм или до 3,0 мм и 7,0 мм или до 7,0 мм по горизонтальному распространению.
T1a2	IA2	Инвазия опухоли в подлежащие ткани более 3,0 мм и до 5,0 мм (включительно) и 7,0 мм или до 7,0 мм (включительно) по горизонтальному распространению. Примечание: глубина инвазии от основания поверхностного или железистого эпителия должна быть не более 5 мм. 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.
T1b	IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой или микроскопически определяемое поражение большего размера, чем T1a2/IA2.
T1b1	IB1	Клинически определяемый очаг поражения 4 см или до 4,0 см в наибольшем измерении.
T1b2	IB2	Клинически определяемый очаг поражения более 4,0 см в наибольшем измерении.
T2	II	Опухоль шейки матки с распространением за пределы шейки матки, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища.
T2a	IIA	Без инвазии параметрия.
T2b	IIB	С инвазией параметрия.
T3	III	Рак шейки матки с распространением на стенку таза и/или поражением нижней трети влагалища, и/или вызывающий гидронефроз и нефункционирующую почку.
T3a	IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза.
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу и нефункционирующей почке.
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки или выходит за пределы истинного таза. Примечание: наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4. Поражение должно быть подтверждено результатами морфологического изучения биоптата.

213.3. 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

213.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

213.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

213.6. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

213.7. Группировка по стадиям (таблица 69).

Таблица 69

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA1	T1a1	N0	M0
Стадия IA2	T1a2	N0	M0
Стадия IB1	T1b1	N0	M0
Стадия IB2	T1b2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3a T3b	N1 N0, N1	M0 M0
Стадия IVA	T4	N0,N1	M0
Стадия IVB	T1-4	N0,N1	M1

213.8. Резюме (таблица 70).

Таблица 70

TNM категории	FIGO стадии	
Tis	0	in situ
T1	I	Ограничена маткой
T1a	IA	Диагностируется только микроскопически
T1a1	IA1	Инвазия ≤ 3,0 мм, горизонтальное распространение ≤ 7,0 мм
T1a2	IA2	Инвазия > 3-5 мм, горизонтальное распространение ≤ 7,0 мм
V	IB	Клиническая картина с микроскопическим поражением более чем T1a2
T1b1	IB1	≤ 4,0 см
T1b2	IB2	> 4,0 см
T2	II	Распространение за пределы матки, но не на стенки таза или нижнюю треть влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия
T2b	IIB	С инвазией параметрия
T3	III	Стенка таза/ нижняя треть влагалища/ гидронефроз

T3a	IIIA	Нижняя треть влагалища
T3b	IIIB	Стенка таза / гидронефроз
T4	IVA	Слизистая мочевого пузыря/ прямой кишки; выходит за пределы истинного таза
N1	–	Регионарные
M1	IVB	Отдаленные метастазы

214. Диагностические мероприятия.

214.1. Гинекологический осмотр;

цитологическое исследование;

биопсия опухоли шейки матки;

диагностический кюретаж цервикального канала и полости матки с морфологическим изучением полученных тканей (при наличии клинических данных в пользу опухолевого поражения цервикального канала, а также при сомнении в исходной локализации опухоли – шейка или тело матки);

при подтверждении диагноза рака шейки матки in situ и раке шейки матки I-IV стадии – взятие материала из шейки матки и цервикального канала для ВПЧ-тестирования (16, 18 типы) с помощью ПЦР;

цистоскопия (кроме Tis);

экскреторная внутривенная урография;

УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;

рентгенологическое исследование легких;

компьютерная, предпочтительнее магнитно-резонансная томография, (при размерах первичного очага в пределах T1b, T2 и T3, при других стадиях – по показаниям).

214.2. Дополнительные методы:

ректороманоскопия (при наличии жалоб или подозрении на прорастание в стенку прямой кишки);

сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастазы в костях);

ЭКГ.

214.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, билирубин, глюкоза);

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

215. Общие принципы лечения.

Основными методами лечения рака шейки матки являются 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 лимфоузлы 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 тогда, когда дополнительная лучевая терапия, скорее всего, не понадобится.

Типы гистерэктомий (тотальных гистерэктомий, экстирпаций матки). При I типе гистерэктомии (простая гистерэктомия) мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, влагалищная манжетка удаляется на протяжении 1-2 см.

II тип гистерэктомии (модифицированная гистерэктомия по Я.В. Бохману, расширенная гистерэктомия) предполагает частичное проксимальное выделение мочеточников, удаление проксимальной половины кардинальных связок и верхней трети влагалища с последующей тазовой лимфодиссекцией.

При III типе гистерэктомии (операция Мейгса, Вертгейма – Мейгса, Вертгейма, расширенная радикальная гистерэктомия) 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 половину влагалища. Эта операция включает также тазовую лимфодиссекцию.

215.1. Лечение рака шейки матки in situ .

Хирургическое лечение преинвазивного рака включает конизацию (ножевую, лазерную и микроволновую) или ампутацию и простую гистерэктомию (I тип). При I типе гистерэктомии мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, влагалищная манжетка удаляется на протяжении 1-2 см.

Простая гистерэктомия матки с придатками показана при отсутствии технических условий для проведения органосохраняющей операции: конической шейки у нерожавших, при сглаженных влагалищных сводах и атрофичной шейке у женщин в постменопаузе, деформации шейки после крио- и лазерной деструкции по поводу дисплазии, локализации рака in situ в слизистой цервикального канала, при сочетании опухоли с миомой

матки или кистой яичников, аденомиозом. У женщин репродуктивного возраста яичники сохраняют.

У женщин молодого возраста при сочетании рака in situ и кисты яичников показана конизация или ампутация шейки матки и лапароскопическое удаление кисты.

При общесоматических противопоказаниях к хирургическому лечению у больных раком шейки матки in situ проводится внутриполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

215.2. Лечение рака шейки матки IA стадии.

При микроинвазивном раке шейки матки IA1 стадии с отсутствием лимфососудистой инвазии (LVSL-) выполняют простую гистерэктомию (I тип) с оставлением яичников у женщин репродуктивного возраста.

У больных молодого возраста, желающих иметь детей, допустима ампутация шейки матки. Она может быть выполнена при инвазии опухоли в шейке матки до 1 мм, отсутствии инвазии опухоли в сосуды и при возможности тщательного последующего наблюдения. Наблюдение включает цитологическое исследование мазков из шейки матки каждые 3 месяца в первые 2 года и далее – дважды в год. В случае обнаружения большей степени распространения опухоли по результатам гистологического исследования удаленных тканей эта операция носит диагностический характер, и радикальная операция выполняется через 10-20 дней.

При общесоматических противопоказаниях к хирургическому лечению у больных микроинвазивным раком IA1 стадии проводится внутриполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

При раке шейки матки IA1 стадии с наличием лимфососудистой инвазии (LVSL+) и IA2 стадии показана гистерэктомия, тип II, которая предполагает частичное проксимальное выделение мочеточников, удаление проксимальной половины кардинальных связок и верхней трети влагалища с последующей тазовой лимфодиссекцией. Удаляются общие, наружные, внутренние подвздошные, обтураторные и парацервикальные лимфоузлы.

При наличии общесоматических противопоказаний к хирургическому лечению проводится сочетанная лучевая терапия. СОД внутриполостной гамма-терапии составляет 40 Гр в точке А, дистанционной – 40 Гр в точке В (схема лечения смотри ниже: лечение рака шейки матки IIB-III стадии).

215.3. Лечение рака шейки матки IB и IIA стадии.

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1,2 и IIA стадии предполагает выполнение радикальной расширенной гистерэктомии (тип

III) и взятие материала из парааортальных лимфатических узлов для морфологического изучения.

При III типе гистерэктомии (операция Мейгса, Вертгейма – Мейгса, Вертгейма, радикальная расширенная гистерэктомия) 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 половину влагалища. Эта операция включает также тазовую лимфодиссекцию, которая, как правило, предшествует удалению матки. Удаляются общие наружные, внутренние подвздошные, обтураторные, параметриальные и парацервикальные лимфоузлы. Общие подвздошные лимфоузлы удаляются на 2 см выше бифуркации общей подвздошной артерии. В случае обнаружения метастазов в общих подвздошных лимфоузлах уровень лимфодиссекции должен ограничиваться бифуркацией аорты.

Комбинированный метод показан больным раком шейки матки IB1,2, IIA стадий при наличии неблагоприятных прогностических признаков, таких как низкодифференцированный рак, большая экзофитная опухоль размером ≥ 5 см в случае поверхностной инвазии опухоли в подлежащие ткани, опухоль > 2 см и < 5 см при инвазии более 1/3 толщи органа, наличие лимфососудистой инвазии.

В рамках комбинированного метода применяется предоперационная внутриполостная гамма-терапия для повышения абластичности операции, что способствует уменьшению возможности развития местных рецидивов. Рекомендуемые дозы: РОД 10 Гр 1 раз в неделю до СОД 20 Гр или однократное облучение в дозе 13,5 Гр на точке А. Операция осуществляется в 1-е или 2-е сутки после внутриполостного облучения.

Дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного фракционирования дозы до СОД 40 Гр.

При обнаружении метастазов в удаленных тазовых лимфоузлах (стадия III) или наличии опухоли в крае отсечения препарата (R_1, R_2) также назначается послеоперационная дистанционная лучевая терапия в СОД 45-50 Гр.

Применяется двухпольная методика облучения с использованием противолежащих полей (абдоминальное и крестцовое). Нижняя граница поля находится на середине лонного сочленения или на 4 см ниже нижнего края опухоли; верхняя граница – на уровне нижнего края IV поясничного позвонка; латеральные – на уровне середины головок бедренных костей. Часть тонкой кишки экранируется блоками в верхне-латеральной зоне полей. Центральная зона в проекции матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется блоком до СОД 20 ГР. Оставшуюся

дозу 20 Гр подводят без центрального блока. 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.

При поражении подвздошных лимфатических узлов дополнительно лучевому воздействию подвергается группа парааортальных лимфатических узлов в СОД 40-50 Гр от верхних границ тазового поля (нижний край IV поясничного позвонка) до уровня XII грудного позвонка. В случае удовлетворительного состояния больной предпочтительно одновременное облучение области малого таза и парааортальной зоны.

При наличии неудаленных опухолевых образований в области параметриев или неудаленных метастатически пораженных парааортальных лимфоузлов дозу лучевой терапии локально на очаг подводят до 60 Гр.

При наличии общесоматических противопоказаний к хирургическому вмешательству показана сочетанная лучевая терапия. СОД от внутриполостной гамма-терапии составляют 40-50 Гр в т. А, дистанционной – 40 Гр в точке В (схема лечения смотри ниже: лечение рака шейки матки IIB-III стадии).

215.4. Лечение рака шейки матки IIB и III стадии .

215.4.1. При IIB и III стадиях наибольшее применение имеет сочетанная лучевая терапия, хотя она может использоваться при всех стадиях рака шейки матки.

Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе осуществляется по принципу чередования дистанционной и внутриполостной гамма-терапии.

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 внутриполостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров.

На первом этапе проводится дистанционная лучевая терапия на область первичного очага и зон регионарного метастазирования РОД 2 Гр, СОД 10-20 Гр.

Далее присоединяется внутриполостная гамма-терапия на шланговых гамма-терапевтических аппаратах по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 50 Гр. Используют преимущественно эндостаты типа аппликатора Флетчера (на всех гамма-терапевтических аппаратах), а также круглый аппликатор, сделанный из двух эндостатов: метрастата и кольпостата-

кольца. В отдельных клинических ситуациях применяют изолированно центральную трубку кольпометрастата, а также кольпостат.

В дни, свободные от сеансов внутриполостной гамма-терапии, проводится дистанционная лучевая терапия на параметриальные отделы тазовой клетчатки и регионарный лимфоколлектор в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах дозу на них (уменьшая объем облучения до зон поражения) доводят до 55-60 Гр.

Дистанционное облучение осуществляется на линейных ускорителях электронов тормозным излучением с энергией 20 МэВ или на гамма-терапевтических аппаратах с энергией 1,25 МэВ. Применяется двухпольная методика облучения с использованием двух противолежащих полей (абдоминальное и крестцовое). Нижняя граница поля находится на середине лонного сочленения или на 4 см ниже нижнего края опухоли; верхняя граница – на уровне нижнего края IV поясничного позвонка; латеральные – на уровне середины головок бедренных костей. Центральная зона в проекции матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется блоком 4×8 см, также экранируется часть тонкой кишки в верхне-латеральной зоне полей. 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.

Больным раком шейки матки IIIA-B стадии, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии вышеописанным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли и общего состояния организма, лечение назначается индивидуально. Сочетанная лучевая терапия проводится по расщепленному курсу.

На I этапе проводится дистанционная лучевая терапия всей анатомической зоны роста опухоли РОД 2 Гр до СОД 30 Гр. После 2-3 недельного перерыва продолжается II этап сочетанной лучевой терапии: внутриполостная гамма-терапия РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 30 Гр.

Дистанционная лучевая терапия проводится на параметриальные отделы тазовой клетчатки и зоны регионарного метастазирования в дни, свободные от сеансов внутриполостной гамма-терапии, РОД 2 Гр до СОД 20-30 Гр.

При наличии противопоказаний к проведению полного курса сочетанной лучевой терапии (см. выше) у больных раком шейки матки IIB-IIIA,B стадий назначается комбинированное лечение.

В таких случаях на I этапе лечения проводят неоадъювантную дистанционную лучевую терапию на область таза в СОД 30 Гр в режиме обычного фракционирования РОД 2 Гр, 5 сеансов в неделю. Радикальная операция проводится через 3-4 недели.

В случае нерезектабельности опухоли через 2-3 недели на область таза подводится дополнительно 20 Гр по вышеописанной методике (СОД 50 Гр). Операция осуществляется через 3-4 недели после завершения лучевой терапии.

215.4.2. При неблагоприятном прогнозе – низкодифференцированном раке, большом объеме опухоли (рак шейки матки IB или IIA стадий с размером опухоли ≥ 5 см или рак шейки матки IIB-III стадий), возрасте до 45 лет, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах – показана химиотерапия, и при радикальном курсе сочетанной лучевой терапии, и при комбинированном лечении. Рекомендуются следующие ее варианты:

215.4.2.1. Еженедельное введение перед сеансом лучевой терапии цисплатина (40 мг/м^2) в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель).

215.4.2.2. Неоадъювантная внутриартериальная полихимиотерапия (фторурацил 2 г/м^2 в течение 48 часов и цисплатин 100 мг/м^2 в течение 24 часов) с последующей лучевой терапией.

215.4.2.3. Ежедневное введение 10 мг цисплатина (до суммарной дозы 150 мг) или 250 мг фторурацила (до суммарной дозы 4000-5000 мг) за час до сеанса облучения.

215.5. Лечение рака шейки матки IV стадии.

Стандартных методов лечения рака шейки матки IV стадии и его рецидивов не существует. Используются индивидуальные схемы лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения по паллиативной программе.

Схемы полихимиотерапии:

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

фторурацил – 1 г/м^2/сут внутривенно 24-часовая инфузия непрерывно с 1-го по 4-й дни.

Курс повторяют каждые 3 недели.

215.5.2. Винорельбин – 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни;

цисплатин – 80 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день каждые 21 день.

Курс повторяют каждые 3 недели.

215.5.3. Карбоплатин-AUC 4 внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день;

ифосфамид 1,5 г/м^2 внутривенно в течение 1 ч с пред- и постгидратацией в 1-3-й дни;

месна 300 мг/м^2 внутривенно струйно до- и через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1-3 дни.

Курс повторяют каждые 3 недели.

215.5.4. Паклитаксел 135 мг/м^2 внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации в 1-й день

или

доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно в течение 1 ч в 1-й день на фоне пре- и постмедикации;

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

Интервал между курсами 3 недели.

Вместо цисплатина может быть использован карбоплатин в дозе AUC 4-5.

216. Лечение по стадиям (таблица 71).

Таблица 71

<table>
<tr>
<td>Рак in situ, стадия IA1 (LVSL -)
Стандарт
гистерэктомия (тип I) без придатков у женщин репродуктивного возраста, с придатками у женщин в постменопаузе;
внутриполостная гамма-терапия*.
Индивидуализированно
ампутация (ножевая, лазерная) шейки матки у молодых женщин, желающих иметь детей, при инвазии опухоли до 1 мм, отсутствии лимфососудистой инвазии и возможности последующего наблюдения.</td>
<td>Стадия IA1, (LVSL+), IA2
Стандарт
гистерэктомия (тип II), тазовая лимфодиссекция;
сочетанная лучевая терапия.

Стадия IB1,2, IIA
Стандарт
гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией (тип III) + предоперационная внутриполостная гамма-терапия + послеоперационная дистанционная лучевая терапия***;
сочетанная лучевая терапия;
химиолучевая терапия****.</td>
</tr>
<tr>
<td>Стадия IIB, III
Стандарт
химиолучевая терапия;
при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах показано облучение парааортальных лимфоузлов.
Индивидуализированно
гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией + варианты неоадъювантной и адъювантной лучевой терапии**.</td>
<td>Стадия IV и рецидивы
Индивидуализированно
паллиативная дистанционная лучевая терапия;
паллиативная полихимиотерапия.</td>
</tr>
</table>

* при общесоматических противопоказаниях к операции;

** при противопоказаниях к проведению полного курса лучевой терапии;

*** при размерах первичной опухоли > 4 см, инвазии опухоли в толщу матки > 1/3 и наличии лимфососудистой инвазии;

**** при неблагоприятном прогнозе.

217. Наблюдение, сроки и объем обследования.

217.1. Объем обследования:

клиническое обследование;

ректовагинальное гинекологическое исследование;

лабораторное исследование;

цитологическое исследование материала из культи влагалища или влагалищной части шейки матки и ее шеечного канала;

при первом посещении после выписки из стационара у больных, получавших сочетанную лучевую терапию, после выполнения конизации шейки матки при раке шейки матки in situ, а также ампутации шейки матки при IA стадии рака показано ВПЧ (16, 18)–тестирование материала из шейки матки и цервикального канала. При ВПЧ (16, 18) положительном тесте – консультация и наблюдение и/или лечение у дерматовенеролога;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);

УЗИ органов брюшной полости (при наличии жалоб);

компьютерная томография (по показаниям).

217.2. Режим наблюдения:

первые 2 года – 1 раз в 3 мес.;

второй, третий и пятый годы – 1 раз в 6 мес.,

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

ГЛАВА 26
РАК ТЕЛА МАТКИ (С54)

Среди больных раком тела матки преобладают женщины старше 50 лет (86,9%). Средний возраст пациенток составляет 60-62 года. Отмечается значительный рост заболеваемости раком тела матки у лиц старше 65 лет. С увеличением возраста отмечается тенденция к росту запущенных форм. Рак тела матки метастазирует гематогенным, лимфогенным и имплантационным путем.

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев рака тела матки увеличилось с 1068 в 1996 до 1437 случаев в 2005 г. (в 1,3 раза). Из вновь выявленных больных у 964 пациенток (67,1%) была установлена I стадия заболевания, у 198 (13,8%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики раком тела матки составил 27,5‰, Стандартизованный показатель заболеваемости – 17,5‰, В течение года умерла 321 больная раком тела матки. Грубый интенсивный показатель смертности составил 6,2‰, а стандартизованный – 3,3‰. Одногодичная летальность была 9,5%, соотношение смертности и заболеваемости раком тела матки – 0,22. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 13 283 больных, болезненность составила 254,6‰,

218. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2003 г.).

218.1. Эндометриальная карцинома.

218.1.1. Эндометриоидная аденокарцинома:

аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой;

виллогландулярная аденокарцинома;

секреторная аденокарцинома;

цилиарно-клеточная аденокарцинома.

218.2. Неэндометриоидная аденокарцинома (редкие формы):

муцинозная карцинома;

серозная карцинома;

светлоклеточная карцинома;

смешанно-клеточная карцинома;

плоскоклеточная карцинома;

переходно-клеточная карцинома;

мелкоклеточная карцинома;

недифференцированная карцинома;

другие (аденоидно-кистозная карцинома, стекловидно-клеточная карцинома, мезонефральная, онкоцитарная/оксифильная карцинома).

Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия встречается часто и составляет 75-80% от общего числа злокачественных опухолей тела матки. Различается по степени дифференцировки.

Серозная карцинома является очень агрессивной формой эндометриальных карцином. Она составляет 7-10% от их общего числа. Очень похожа на серозную карциному яичников и фаллопиевых труб. Обычно определяется при распространенных формах болезни у пожилых женщин.

Светлоклеточная аденокарцинома напоминает таковую при раке шейки матки, влагалища и яичников. Как и серозная карцинома, встречается в пожилом возрасте и имеет плохой прогноз вследствие склонности к раннему имплантационному метастазированию по серозным оболочкам брюшной полости.

Секреторная аденокарцинома является редкой формой эндометриальных карцином. Как правило, встречаются дифференцированные формы, что обусловливает благоприятный прогноз.

219. Анатомические области.

Перешеек матки (C54.0).

Эндометрий (C54.1).

Миометрий (C54.2).

Дно матки (C54.3).

Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C54.8).

Тело матки (C54.9).

Тело матки неуточненной локализации (C55.9).

220. Классификации (FIGO и TNM, 2002 г.).

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 эпителиальных и злокачественных смешанных мезодермальных опухолей. Необходима гистологическая верификация с подразделением на гистотипы и степень дифференцировки карцином. Диагноз должен быть основан на исследовании образца ткани после биопсии эндометрия.

Стадии по FIGO основаны на хирургическом стадировании (TNM стадии базируются на клинической и/или патологической классификации).

220.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для рака тела матки являются 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.

220.2. Т – первичная опухоль (таблица 72).

Таблица 72

TNM категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется.
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T1	I	Опухоль ограничена телом матки.
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием.
T1b	IB	Опухоль, врастающая в миометрий до половины его толщины.
T1c	IC	Опухоль, врастающая на глубину половины или более половины миометрия.
T2	II	Опухоль распространяется на шейку матки, но не выходит за пределы матки.
T2a	IIA	Распространение только по железам шейки матки.
T2b	IIB	Инвазия опухоли в ткани шейки матки.
T3 и/или N1	III	Локальное и/или местное распространение, соответствующее T3a,b, N1 и FIGO IIIA,B,C.
T3a	IIIA	Опухоль распространяется на серозную оболочку и/или придатки матки (непосредственное распространение или метастатическое поражение), и/или раковые клетки обнаружены в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T3b	IIIB	Поражение влагалища (непосредственное распространение или метастатическое поражение).
N1	IIIC	Метастазы в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах.
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря* и/или кишки или распространяется далеко за пределами таза.

* наличия буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4, поражение должно быть подтверждено результатами морфологического изучения биоптата.

Примечание. FIGO рекомендует больных раком тела матки I стадии, получающих лучевую терапию, классифицировать следующим образом:

стадия I: опухоль в теле матки;

стадия IA: длина полости матки 8 см или меньше;

стадия IB: длина полости матки более 8 см.

220.3. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

220.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы (исключая метастазы во влагалище, брюшине таза и придатках матки, включая метастазы во внутрибрюшных лимфатических узлах, кроме парааортальных и/или подвздошных).

220.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

220.6. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

220.7. Группировка по стадиям (таблица 73).

Таблица 73

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 IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1-3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0, N1	M0
Стадия IVB	T1-4	N0, N1	M1

220.8. Резюме (таблица 74).

Таблица 74

TNM категории	FIGO стадии	
Tis	0	in situ
T1	I	Ограничена телом матки:
T1a	IA	ограничена эндометрием,
T1b	IB	прорастает миометрий до половины,
T1c	IC	прорастает миометрий на половину и более.
T2	II	Распространяется на шейку матки:
T2a	IIA	только по железам шейки матки,
T2b	IIB	в подлежащие ткани шейки матки.
T3 и/или N1	III	Локальное или регионарное распространение, соответствующее
T3a	IIIA	серозной оболочке/ придаткам/ раковым клеткам в смыве из брюшной полости.
T3b	IIIB	Поражение влагалища.
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах.
T4	IVA	Слизистая оболочка мочевого пузыря/ прямой кишки.
M1	IVB	Отдаленные метастазы.

221. Диагностические мероприятия.

221.1. Гинекологический осмотр;

эхоскопия органов брюшной полости (в том числе большого сальника), малого таза, тазовых и парааортальных лимфатических узлов абдоминальным датчиком и УЗИ матки с придатками вагинальным датчиком;

гистологическое исследование материала, полученного при диагностическом выскабливании или биопсии слизистой оболочки полости матки и цервикального канала;

экскреторная урография;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

221.2. По показаниям выполняются следующие мероприятия:

гистероскопия с прицельной биопсией;

цистоскопия;

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);

ЭКГ.

221.3. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, билирубин, глюкоза);

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

222. Общие принципы лечения.

Основным методом лечения больных раком тела матки является хирургический, который в зависимости от прогноза болезни дополняется лучевой, гормональной или химиотерапией.

Хирургическое стадирование включает взятие смывов для цитологического исследования из полости малого таза и брюшной полости (при наличии асцитической жидкости изучается вся жидкость), пальпация тазовых и забрюшинных лимфоузлов, абдоминальную экстирпацию матки с придатками, изучение разреза удаленной матки для определения глубины инвазии опухоли и разреза яичников для исключения их метастатического поражения.

У больных раком тела матки I стадии с неблагоприятными гистологическими структурами опухоли (серозная, светлоклеточная, низкодифференцированная, плоскоклеточная), глубокой инвазией опухоли (более половины миометрия), при раке тела матки II и IIIA стадии, а также при наличии визуально или пальпаторно измененных лимфатических узлов следует брать пробы для морфологического изучения из парааортальных лимфатических узлов, сальника и париетальной брюшины.

В самостоятельном виде хирургический метод лечения используется только при раке тела матки IA стадии с благоприятным прогнозом (GI, II). У больных раком тела матки IA стадии с неблагоприятными гистологическими формами (GIII, серозная, светлоклеточная, плоскоклеточная) либо при наличии лимфососудистой инвазии, а также при раке тела матки IB, IC, II и III стадий применяется комбинированный метод.

Типы гистерэктомий (тотальных гистерэктомий, экстирпаций матки). При I типе гистерэктомии (простая гистерэктомия) мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, влагалищная манжетка удаляется на протяжении 1-2 см.

II тип гистерэктомии (модифицированная гистерэктомия по Я.В. Бохману, расширенная гистерэктомия) предполагает частичное проксимальное выделение мочеточников, удаление проксимальной

половины кардинальных связок и верхней трети влагалища с последующей тазовой лимфодиссекцией.

При III типе гистерэктомии (операция Мейгса, Вертгейма – Мейгса, Вертгейма, расширенная радикальная гистерэктомия) 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 половину влагалища. Эта операция включает также тазовую лимфодиссекцию.

222.1. Лечение рака тела матки I стадии.

Радикальной для большинства больных раком тела матки I стадии считается гистерэктомия с придатками (тип I).

При серозной, светлоклеточной, низкодифференцированной и недифференцированной аденокарциноме тела матки I стадии, а также при IC стадии независимо от гистологической структуры опухоли и в случае перехода опухоли на перешеек или шейку матки, а также наличия подозрения на опухолевое поражение лимфатических узлов, экстирпация матки с придатками дополняется тазовой лимфаденэктомией и биопсией парааортальных лимфоузлов: удаляются общие (на 2-3 см выше развилки общей подвздошной артерии), наружные, внутренние подвздошные и обтураторные лимфатические узлы (гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией, тип II).

Хирургический метод лечения самостоятельно используется при высокодифференцированном раке тела матки IA, IB и IC стадий и умереннодифференцированной аденокарциноме I и IB стадий.

222.2. Показания для послеоперационного облучения (таблица 75).

Таблица 75

Эндометриоидная аденокарцинома	Стадия		
	IA	IB	IC
GI	–	–	–
GII	–	–	+[b]
GIII	+[b]	+[b]	+[b]
LVSI[a]	+	+	+

Примечание: a – любая G;

+ – облучение показано;

– – облучение не рекомендуется;

b – в случае выполнения лимфодиссекции облучение не показано;

в остальных случаях показан курс дистанционной лучевой терапии.

При противопоказаниях к хирургическому лечению допустимо проведение только внутриполостной гамма-терапии в СОД 60 Гр.

У больных раком тела матки IA, IB и IC стадий с неблагоприятными гистологическими формами либо при наличии лимфососудистой инвазии (LVSI), применяется комбинированный метод лечения, включающий предоперационную внутриполостную гамма-терапию для повышения абластичности хирургического вмешательства и профилактики местных рецидивов, операцию и послеоперационную дистанционную лучевую терапию.

Предоперационная внутриполостная гамма-терапия подводится однократно в дозе 13,5 Гр метрастатом или кольпометрастатом в зависимости от локализации патологического очага. Операция выполняется в 1-е или 2-е сутки после внутриполостного облучения.

В послеоперационном периоде для предотвращения возникновения метастазов и рецидивов в тазу и культе влагалища используется дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования в СОД 40 Гр.

Применяется двухпольная методика облучения с использованием противолежащих полей (абдоминальное и крестцовое). Нижняя граница поля находится на середине лонного сочленения; верхняя граница – на уровне нижнего края IV поясничного позвонка; латеральные – на уровне середины головок бедренных костей. Часть тонкой кишки экранируется блоками в верхне-латеральной зоне полей. Центральная зона в проекции матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется блоком до СОД 20 ГР. Оставшуюся дозу 20 Гр подводят без центрального блока. 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.

222.3. Лечение рака тела матки II стадии.

У больных раком тела матки II стадии применяется комбинированный метод лечения, включающий предоперационную внутриполостную гамма-терапию для повышения абластичности хирургического вмешательства и профилактики местных рецидивов, операцию и послеоперационную дистанционную лучевую терапию.

В рамках хирургического лечения производится гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией (тип III). Удаляются тазовые лимфатические узлы, а затем матка с парацервикальными тканями и верхней третью влагалища. В этом случае удаляются, кроме указанных выше, и параметриальные лимфоузлы. Обязательна пальпация парааортальных лимфатических узлов и при их изменении – пункция. При серозной, светлоклеточной или низкодифференцированной карциноме, независимо от стадии болезни операцию следует дополнять резекцией большого сальника.

Лучевой компонент комбинированного лечения – предоперационное и послеоперационное облучение, описан выше (при лечении больных раком тела матки IB, IC стадий).

Индивидуально, при невозможности осуществления радикальной операции в рамках комбинированного метода лечения из-за сопутствующей патологии (III-IV классы риска летальных осложнений по ASA) применяется гистерэктомия с верхней третью влагалища (тип I).

Сочетанная лучевая терапия применяется при наличии противопоказаний к операции: невозможность технически удались матку, соматическая неоперабельность – V-VI классы риска летальных осложнений по ASA.

Лечение начинается с дистанционного облучения на линейных ускорителях электронов тормозным излучением с энергией 20 МэВ или на гамма-терапевтических аппаратах с энергией 1,25 МэВ. РОД составляет 2 Гр×5 фракций в неделю до суммарной дозы 10-30 Гр с учетом степени распространенности рака тела матки.

Далее присоединяется внутриполостная гамма-терапия по принципу чередования с дистанционным компонентом. Внутриполостная гамма-терапия проводится на аппаратах типа «АГАТ-ВУ», «Селектрон», «микроСелектрон» методом автоматизированного последовательного введения эндостатов и источников излучения (^{60}Co, ^{192}Ir, ^{137}Cs) по 5 Гр 2 раза в неделю (6-10 сеансов), по 7 Гр 1 раз в неделю (5-7 сеансов), по 10 Гр 1 раз в неделю (3-5 сеансов). Используют преимущественно метрастат, а также метракольпостат (с учетом локализации опухоли).

В дни, свободные от сеансов внутриполостной гамма-терапии, продолжают дистанционное облучение параметриальных отделов тазовой клетчатки. Суммарные дозы от дистанционной лучевой терапии составляют 40-50 Гр. Применяется двухпольная методика облучения с использованием двух противолежащих полей (абдоминальное и крестцовое). Нижняя граница поля находится на середине лонного сочленения; верхняя граница – на уровне нижнего края IV поясничного позвонка; латеральные – на уровне середины головок бедренных костей. Центральная зона в проекции матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется блоком 4×8 см, также экранируется часть тонкой кишки в верхне-латеральной зоне полей. 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.

222.4. Лечение рака тела матки III стадии.

При лечении больных раком тела матки III стадии используют метод лечения, включающий операцию, предоперационную и послеоперационную лучевую терапию, химиотерапию, а при

нерезектабельности опухоли или неоперабельности больной – сочетанную лучевую терапию по вышеописанной схеме.

При раке тела матки IIIA стадии лечение начинается с предоперационного внутриполостного облучения в дозе 13,5 Гр за 24-48 часов до операции. Хирургическое лечение применяется в виде гистерэктомии с тазовой лимфодиссекцией (тип III) и резекцией большого сальника. В послеоперационном периоде назначают 2 курса полихимиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию с помощью двухпольной методики РОД 2 Гр до СОД 40 Гр (с центральным блоком при подведении первых 20 Гр), после которой назначают еще 2 курса полихимиотерапии (интервал между курсами 3 недели).

При раке тела матки IIIB стадии на первом этапе проводится предоперационная дистанционная лучевая терапия (двухпольная методика) на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования ежедневно РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 30-40 Гр. Через 2 недели после облучения выполняется хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища). В послеоперационном периоде проводится адъювантное эндовагинальное облучение (на глубину 0,5см) РОД 3 Гр 3 раза в неделю до общей СОД 60-70 Гр (с учетом дозы предоперационного облучения). Затем через 3 недели назначают 4 курса полихимиотерапии с интервалами 3 недели.

При первичном лечении серозной, светлоклеточной, недифференцированной и низкодифференцированной карциномах независимо от стадии заболевания назначают полихимиотерапию. В послеоперационном периоде назначают 2 курса полихимиотерапии. Затем проводят дистанционную лучевую терапию с помощью двухпольной методики РОД 2 Гр до СОД 40 Гр (с центральным блоком при подведении первых 20 Гр), после которой назначают еще 2 курса полихимиотерапии (интервал между курсами 3 недели).

222.4.1. Схемы полихимиотерапии:

222.4.1.1. Доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

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

или

222.4.1.2. Винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни,

этопозид 50 мг/м^2/сут внутривенно в течение 1 ч в 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни,

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-, 2-, 3-й дни.

222.4.1.3. При раке тела матки IIIC стадии используют индивидуальные схемы лечения, включающие хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое воздействия.

Выполняется гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Удаление метастатически измененных парааортальных лимфоузлов производится у молодых больных с удовлетворительным физическим статусом в случае единичности их поражения и радикальности экстирпации матки (R_o).

222.4.2.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 РОД 2 Гр×5 фракций в неделю до СОД 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 до СОД 40-50 Гр. В случае удовлетворительного общего состояния больной предпочтительно одновременное облучение области малого таза и парааортальной зоны. Химиотерапия проводится в течение 4-6 циклов с интервалами в 3 недели по вышеописанным схемам.

222.5. Лечение рака тела матки IV стадии.

Лечение рака тела матки IV стадии носит паллиативный характер. Используются индивидуальные схемы, включающие хирургическое, лучевое, гормональное и химиотерапевтическое воздействия.

В плане хирургического лечения выполняются различные по объему паллиативные операции с целью: удалить очаг инфекции и остановить или предотвратить возникающее кровотечение из полости матки. К ним относятся: надвлагалищная ампутация матки с придатками, перевязка внутренних подвздошных артерий, селективная лимфаденэктомия опухолевоизмененных лимфатических узлов (паховых, парааортальных, подвздошных).

Может применяться паллиативная дистанционная гамма-терапия при местно-распространенном опухолевом процессе, кровотечении из опухоли и сопутствующей патологии до СОД 50 Гр.

Применяются различные схемы химиотерапии, гормонотерапии и химиогормонотерапии.

222.5.1. Доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день,

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

222.5.2. Винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни,

этопозид 50 мг/м^2/сут внутривенно в течение 1 ч в 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни,

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-, 2-, 3-й дни.

222.5.3. Для монохимиотерапии используются следующие препараты:

222.5.3.1.Доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели.

222.5.3.2.Цисплатин 75-100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией каждые 3 недели.

222.5.3.3.Паклитаксел 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии на фоне премедикации каждые 3-4 недели.

222.5.3.4.При гормонотерапии используются медроксипрогестерон по 250 мг внутрь ежедневно или антиэстроген тамоксифен (по 20 мг внутрь в день) до появления признаков прогрессирования опухолевого процесса.

222.5.3.5.При прогрессировании опухолевого процесса (метастазы, рецидивы) четких стандартных схем терапии нет. Проводятся индивидуальные схемы лечения с паллиативной целью.

Чаще используются облучение, гормоно- и химиотерапия. Два последних метода лечения эффективны при метастазах в печени и легких. 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. При множественных метастазах в случаях нечувствительности к консервативному специальному лечению больные, как правило, получают симптоматическое лечение.

222.6. Лечение по стадиям (таблица 76).

Таблица 76

<table>
<tr><td>Стадия 0, рак in situ
Стандарт
гистерэктомия (тип I) без придатков у менструирующих женщин, с придатками у женщин в постменопаузе.</td><td>Стадия IA (GI,II, LVSI-)
Стандарт
гистерэктомия с придатками (тип I)*.
Индивидуализированно
внутриполостная гамма-терапия (при соматической неоперабельности).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Стадия IB (GI, II)
Стандарт
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия с придатками (тип I)*, ****</td></tr>
<tr><td colspan="2">Стадия IA, IB (GIII и др. неблагоприятный гистотип, LVSI+)
Стандарт
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия с придатками (тип I)*, **** + дистанционная лучевая терапия **.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">Стадия IC (GI)
Стандарт
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия (тип II) с тазовой лимфодиссекцией.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Стадия IC (GII, III)
Стандарт
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия (тип II) с тазовой лимфодиссекцией**** + дистанционная лучевая терапия **.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Стадия II
Стандарт
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией (тип III)**** + дистанционная лучевая терапия.
Индивидуализированно
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия с верхней третью влагалища (при невозможности осуществления радикальной операции) + дистанционная лучевая терапия;
сочетанная лучевая терапия***.</td></tr>
<tr><td>Стадия IIIA
Индивидуализированно
предоперационное внутриполостное облучение + гистерэктомия + резекция большого сальника + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия.</td><td>Стадия IIIB
Индивидуализированно
неоадъювантная дистанционная лучевая терапия + гистерэктомия с верхней третью влагалища + эндовагинальное облучение + полихимиотерапия;
химиолучевая терапия ***.</td></tr>
<tr><td>Стадия IIIC
Индивидуализированно
гистерэктомия с тазовой 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***.
при наличии метастазов в подвздошных лимфоузлах показано дополнительное облучение парааортальных лимфоузлов</td><td>IV стадия и рецидивы
Индивидуализированно
различные по объему паллиативные оперативные вмешательства;
химиогормонотерапия;
лучевая терапия.</td></tr>
</table>

* при переходе опухоли на перешеек, серозной, светлоклеточной, низкодифференцированной, недифференцированной карциноме, наличии подозрения на опухолевое поражение лимфоузлов показана гистерэктомия (тип II) с тазовой лимфодиссекцией;

** инвазия в миометрий менее ½ - без лимфодессекции и более ½, серозный, светлоклеточный, высокодифференцированный, умереннодифференцированный, низкодифференцированный и недифференцированный рак, переход опухоли на перешеек, поражение тазовых лимфоузлов;

*** при нерезектабельности опухоли или неоперабельности больной;

****в случае серозной, светлоклеточной, низкодифференцированной аденокарциномы показано удаление сальника.

223. Наблюдение, сроки и объем обследования.

223.1. Объем обследования:

клиническое обследование;

лабораторное исследование;

гинекологическое исследование;

взятие мазков из влагалища для цитологического исследования;

эхоскопия органов брюшной полости и малого таза (при наличии жалоб);

осмотр молочных желез.

223.2. По показаниям: рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, компьютерная томография, ирригоскопия, колоноскопия, внутривенная урография.

223.3. Режим наблюдения:

первый и второй год – 1 раз в 3 мес.;

третий год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

ГЛАВА 27
РАК 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 яичников в 65-80% случаев распознается в III-IV стадиях.

Пик заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников приходится на возрастной интервал 40 - 70 лет, средний возраст заболевших составляет 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 эпителиальными злокачественными опухолями яичников заболевало в среднем 830-900 женщин. В 2005 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 827 новых случаев заболевания данной патологии. Из числа вновь выявленных больных у 186 пациенток (22,5%) была установлена I стадия заболевания, у 11 (13,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости женщин республики раком яичников составил 15,9‰, стандартизованный показатель заболеваемости – 10,5‰, В течение года умерло 482 больные, грубый интенсивный показатель смертности составил 9,2‰, а стандартизованный – 5,3‰. Одногодичная летальность для этой группы больных была 29,6%, соотношение смертности и заболеваемости – 0,58. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5278 больных раком яичников. Болезненность составила 101,2‰,

224. Гистологическая классификация.

В структуре злокачественных новообразований яичников 80-90% составляют эпителиальные опухоли, то есть собственно рак яичников.

Для опухолей, не относящихся к эпителиальным, существуют существенные 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 на 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.

224.1. Международная морфологическая классификация злокачественных опухолей яичников.

224.1.1. Эпителиальные опухоли:
серозные;
муцинозные;
эндометриоидные;
светлоклеточные;
плоскоклеточные;
опухоли Бреннера;
смешанные эпителиальные;
недифференцированная карцинома.
224.1.2. Опухоли стромы полового тяжа:
гранулезоклеточные;
тека-клеточные;
андробластома.
224.1.3. Липидноклеточные (липоидноклеточные) опухоли.
224.1.4. Герминоклеточные опухоли:
дисгерминома;
эмбриональная карцинома;
злокачественная тератома;
опухоли эндодермального синуса;
хориокарцинома.

225. Классификации (FIGO и TNM, 2002 г.).

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 значительно большее распространение получила классификация, предложенная впервые в 1964 г Раковым комитетом

Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), основанная прежде всего на данных лапаротомии.

225.1. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для рака яичников являются: гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, латеральные сакральные, парааортальные, паховые.

225.2. Т – первичная опухоль (таблица 77).

Таблица 77

TNM категории	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний 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: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза.
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении.
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). Примечание: метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

225.3. 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

225.4. M – отдаленные метастазы .

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

225.5. pTNM патогистологическая классификация.

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

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

225.6. G – гистологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

GB – пограничные опухоли.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – умеренная степень дифференцировки.

G3 – низкая степень низкодифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

225.7. Группировка по стадиям (таблица 78).

Таблица 78

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 T1a – T3c	N0 N1	M0 M0
Стадия IV	T1a – T3c	N0, N1	M1

226. Диагностические мероприятия.

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);

опухолевые маркеры (СА 125), больным до 30 лет необходимо определение бета-хорионического гонадотропина и АФП;

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

Гинекологическое вагинальное и ректовагинальное исследование.

При наличии кровянистых выделений из влагалища проводится раздельное диагностическое выскабливание матки с последующим гистологическим исследованием.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Обследование органов ЖКТ с целью исключить метастатический характер поражения яичников (ФГДС или рентгенологическое исследование желудка обязательны, колоноскопия или ирригоскопия по показаниям).

Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза выполняется по показаниям.

ЭКГ.

227. Общие принципы лечения.

Все больные, у которых предполагается рак яичников, подлежат лапаротомии, целью которой является 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.

Рутинным объемом оперативного вмешательства является гистерэктомия с придатками, а также удаление большого сальника. В случаях, когда в ходе ревизии брюшной полости предполагается распространенность опухоли, соответствующая 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.

227.1. Процедура хирургического стадирования у больных раком яичников.

227.1.1. 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.

227.1.2. Шаг 2. Определить, является ли опухоль злокачественной. Если опухоль злокачественная, выполняется стандартная операция (гистерэктомия и двусторонняя сальпинго-оофорэктомия и удаление большого сальника).

227.1.3. 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.

227.1.4. Шаг 4. Обследуются боковые карманы и удаляются все видимые образования. В тех случаях, когда видимых опухолевых образований нет, производится биопсия брюшины с каждой стороны в виде полоски ткани 1×3 см.

227.1.5. 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 субтотальное удаление большого сальника.

227.1.6. Шаг 6. Осматриваются и пальпируются обе гемидиафрагмы, поверхность печени и селезенки. При наличии опухолевых образований производятся 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 (только брюшины, во избежание пневмоторакса!).

227.1.7. 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 следует выполнить апендэктомию.

Если для выполнения циторедукции в оптимальном объеме необходима резекция того или иного участка кишки, ее следует

выполнить.

227.1.8. Шаг 8. Начиная с илеоцекального клапана или связки Трейтца тщательно обследуется весь тонкий кишечник и брыжейка с удалением/биопсией всех подозрительных образований.

Если для выполнения циторедукции в оптимальном объеме необходима резекция того или иного участка кишки, ее следует выполнить.

227.1.9. Шаг 9. Если после всех вышеперечисленных процедур не осталось опухолевых образований размерами больше 1 см, необходимо выполнить биопсию тазовых и парааортальных лимфатических узлов, если они визуально не изменены, либо забрюшинную лимфодиссекцию при наличии макроскопически определяемых опухолевых образований.

227.1.10. По размеру резидуальной опухоли хирургические вмешательства делятся на следующие категории:

Полная циторедукция – операции, в ходе которых не оставлено видимой (макроскопической) остаточной опухоли.

Оптимальная циторедукция – если остаточная опухоль 1 см или менее.

В остальных случаях объем вмешательства оценивается как субоптимальный, что свидетельствует о значительно худшем прогнозе.

227.2. Лечение больных ранними стадиями рака яичников.

Рак яичников IA и B стадий высокой и умеренной степени дифференцировки (G1 и G2), исключая светлоклеточный гистотип. После хирургического вмешательства, заключающегося в гистерэктомии с придатками, резекции большого сальника и тщательной ревизии брюшной полости для этой категории больных 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.

В остальных случаях (рак яичников IA, B стадий низкой степени дифференцировки, светлоклеточный рак независимо от стадии, рак яичников IC, II A, B, C стадий) необходимо дополнительное лечение. После хирургического вмешательства, включающего гистерэктомию с придатками, резекцию большого сальника, а при необходимости и комбинированных операций с целью максимальной циторедукции, обязательно проведение стандартных режимов комбинированной химиотерапии I линии (6 курсов), включающих производные платины.

227.2.1. Схемой выбора в настоящее время считается комбинация карбоплатина и паклитаксела:

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации в 1-й день;

карбоплатин из расчета AUC 5 – 7,5 внутривенно (после введения паклитаксела) в течение 30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

227.2.2. Возможно применение и других комбинаций химиопрепаратов.

227.2.2.1. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенная 3-часовая инфузия в 1-й день на фоне премедикации;

цисплатин 75 мг/м^2 внутривенная инфузия (после введения паклитаксела) со скоростью не менее 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

227.2.2.2. Доцетаксел 60 – 75 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия в 1-й день на фоне пре- и постмедикации;

карбоплатин AUC 5 – 6 внутривенно (после введения доцетаксела) в течение 30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

227.2.3. В отсутствие таксанов возможно проведение комбинированной химиотерапии по следующим схемам:

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

циклофосфамид 750 – 1000 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

227.2.3.2. Карбоплатин из расчета AUC 5-7 (или 300-360 мг/м^2) внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели.

Оправданным для ранних стадий (I-IIA) рака яичников считается монотерапия (6 курсов) препаратами платины в больших дозах (например, карбоплатин AUC 5-7).

227.3. Лечение больных распространенными формами рака яичников.

Потенциально всем больным с III-IV стадией рака яичников должна быть выполнена циторедуктивная операция. Опытный хирург в состоянии произвести такую операцию в оптимальном объеме более чем в 50% случаев.

Больным раком яичников III-IV стадий после хирургического

вмешательства, включающего экстирпацию матки с придатками и резекцию большого сальника, а также хирургическую циторедукцию, проводится стандартная химиотерапия, включающая производные платины и таксаны (согласно пунктам 227.2.1.-227.2.3.).

При IV стадии заболевания наличие опухолевого плеврита не меняет тактику лечения. В тех случаях, когда выявляются большие нерезектабельные метастазы в печени, метастазы в паренхиме легких, массивное поражение средостения, значительных размеров метастазы в надключичных лимфоузлах, циторедуктивная операция в оптимальном объеме невозможна. В таких случаях нет необходимости в тяжелых комбинированных операциях в пределах брюшной полости и малого таза с целью резецировать все видимые опухолевые образования. При компьютерной томографии в пределах брюшной полости также могут быть выявлены признаки того, что выполнение циторедуктивной операции в оптимальном объеме сомнительно. Это вовлечение в опухолевый процесс ворот печени, необходимость супраренальной лимфаденэктомии. Наличие несмещаемых опухолевых масс в малом тазу не является признаком неоперабельности.

В тех ситуациях, когда объем операции на первом этапе не был оптимальным, либо операция была ограничена биопсией, после трех курсов химиотерапии целесообразно решение вопроса о повторном хирургическом вмешательстве (интервальная операция) – в первую очередь в случае положительной динамики после химиотерапии.

В настоящее время проводятся многоцентровые рандомизированные исследования с целью оценить эффективность неоадъювантной (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.

227.4. Лечение рецидивного рака яичников.

Прогноз для больных, у которых возникает рецидив рака яичников после цисплатинсодержащей химиотерапии, неблагоприятен. Лечение носит сугубо паллиативный характер.

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.

В тех случаях, когда прогрессирование опухолевого процесса началось уже в ходе первичного лечения или сразу после его окончания, показано изменение режима химиотерапии. Если на первом этапе не

использовались таксаны, показано применение паклитаксела в режиме монотерапии (175 мг/м^2 внутривенно 3-часовая инфузия; интервал между курсами 3 недели).

В остальных случаях возможно применение:

227.4.1. Доцетаксел 75-80 мг/м^2 внутривенно 1-часовая инфузия на фоне пре- и постмедикации; интервал между курсами 3 недели.

227.4.2. Алтретамин 260 мг/м^2/день внутрь, суточная доза делится на 4 раза и принимается после еды в течение 14 дней; интервалы между курсами 2 недели.

227.4.3. Винорельбин 25-30 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин 1 раз в неделю или 60-80 мг/м^2 внутрь 1 раз в неделю.

227.4.4. Ифосфамид 1,5 г/м^2 внутривенно в течение 1 ч с пред- и постгидратацией в 1-5-й дни;

месна 300 мг/м^2 внутривенно струйно до- и через 4 и 8 часов после введения ифосфамида 1-5 дни.

227.4.5. Тамоксифен по 20 мг внутрь ежедневно.

Предпочтение отдается наименее токсичным препаратам, в первую очередь тем, введение или прием которых не требуют госпитализации.

Целесообразность лучевой терапии тазово-абдоминальным полем либо локально на область определяемого рецидива, целесообразность повторных хирургических вмешательств определяется индивидуально консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.

227.5. Тактика лечения больных пограничными опухолями 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 сальпинго-оофорэктомия 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) выполняется хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника 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.

228. Наблюдение, сроки и объем обследования.

В течение первых двух лет – каждые 3 месяца.

3-й год – каждые 4 месяца.

4-й, 5-й годы – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно.

Обследование включает общий анализ крови, определение уровня СА-125, гинекологическое ректовагинальное исследование. По показаниям выполняются ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерная или магнитно-резонансная томография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Осмотр молочных желез ежегодно.

229. 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 в случае подозрения на опухолевое поражение. 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 резекции больших участков тонкой или толстой кишки при герминогенных опухолях нецелесообразны.

229.1. Герминоклеточные опухоли яичников.

Дополнительно к объему обследования, выполняемому при собственно раке яичников, необходимо определение бета-хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактатдегидрогеназы. В тех случаях, когда планируется проведение блеоцин-содержащей химиотерапии, целесообразно определение функции внешнего дыхания.

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 тех 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.

229.2. Схемы химиотерапии.

229.2.1.BEP:

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

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30-60 мин, 1-5-й дни.

Блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10-15 мин, 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

229.2.2.EP:

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

Этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 30-60 мин, 1-5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

229.2.3.VIP:

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

Ифосфамид 1,2 г/м^2 в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1-5-й дни.

Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 1-5-й дни.

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

Очередной курс начинается на 22-й день.

229.2.4.TIP:

Паклитаксел 250 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия на фоне премедикации, 1-й день.

Ифосфамид 1,2 г/м^2 в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 2-6-й дни.

Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 2-6-й дни.

Цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 2-6-й дни.

Обязательно введение гемопоэтического колониестимулирующего фактора через 24 часа после окончания введения цитостатиков до отстройки кроветворения: кол-во нейтрофилов > 1000/мл^3.

229.3. Стромальные опухоли яичников.

В тех случаях, когда после тщательного стадирования в ходе лапаротомии (процедура аналогична той, что рекомендуется для собственно рака яичников) устанавливается I стадия стромальной опухоли яичников, решение о тактике лечения принимается индивидуально. Возможно наблюдение, однако при наличии ряда факторов риска (разрыв капсулы опухоли, низкая степень дифференцировки, размер опухоли более 10 см) может быть проведена лучевая терапия либо цисплатин-содержащая 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 могут быть целесообразны повторные циторедуктивные операции.

ГЛАВА 28
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Пузырный занос БДУ (О01.9).

Инвазивный (деструирующий) пузырный занос (D39.2).

Хориокарцинома (С58).

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 составляет 27 лет. Опухоль чаще локализуется в теле матки, реже – в области патологической имплантации плодного яйца – в маточной трубе, яичнике, брюшной полости. Собственных стромы и сосудов опухоль не имеет и, обладая протеолитическими свойствами, она разрушает кровеносные сосуды материнского организма, и разносится гематогенным путем в легкие, влагалище, печень и мозг.

К факторам риска возникновения трофобластических опухолей относятся: возраст женщины после 40 лет, низкий уровень эстрогенов, а также недостаточность потребления витамина А и животных жиров.

В последние десять лет в Беларуси хорионэпителиомой заболевало менее 10 человек в год. В 2005 году в республике зарегистрировано 3 новых случая данной патологии, у 2 больных установлена I стадия заболевания, у 1 – II. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 173 больных хорионэпителиомой. Болезненность составила 3,3%$_{000}$.

230. Гистологическая классификация.

230.1. Пузырный занос:

полный;

частичный;

инвазивный пузырный занос.

230.2. Хориокарцинома.

230.3. 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.

231. 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.

232. Классификации FIGO и ТМ (2000 г.).

Для классификации трофобластической болезни используется классификация FIGO и ТМ.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе ТМ и стадиям FIGO идентична. В отличие от других локализаций – N категория (регионарные лимфатические узлы) в классификации данной патологии не применяются. Специфичность классификации этой опухоли состоит в анализе анатомического распространения опухоли с учетом основных прогностических факторов исхода болезни.

232.1. Характеристика и соответствие обеих классификаций приведены ниже (таблица 79).

Таблица 79

ТМ категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется.
T1	I	Опухоль ограничена маткой.
T2	II	Опухоль распространяется на другие генитальные структуры (влагалище, яичник, широкую связку матки, маточную трубу) в виде метастазов или непосредственного распространения.
M1a	III	Метастазы в легком.
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легкого.

Категория N для трофобластической болезни не используется. Поражение лимфатических узлов свидетельствует о плохом прогнозе и классифицируется как M1.

232.2. M – отдаленные метастазы.

MX – нет данных.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы.

M1a – метастазы в легком (их).

M1b – другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легкого.

233. 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;

сероreакция на сифилис;

HbSAg,

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ,АлАТ, щелочная фосфатаза);

опухолевые маркеры (β-хорионический гонадотропин)

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

ЭКГ;

по показаниям выполняется исследование функции щитовидной железы.

234. 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-хорионического гонадотропина 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-хорионического гонадотропина в сыворотке крови производится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом.

234.1. Показанием к химиотерапии является:

повышенный уровень β-хорионического гонадотропина без тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение 4 недель;

рост уровня β-хорионического гонадотропина на 10% и более при двух последовательных измерениях;

сохраняющийся повышенным в течение 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса уровень β-хорионического гонадотропина;

морфологический диагноз хориокарциномы.

Собственно, все эти показатели свидетельствуют о наличии не пузырного заноса, а опухоли трофобласта. Этим больным показано дополнительное обследование с целью выявления очагов поражения.

234.2. Диагностика метастазов:

клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр;

иммунноферментное исследование (β-хорионический гонадотропин 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;

по показаниям – КТ печени. КТ всего тела показана при выявлении метастатического поражения легких;

в случаях маточного кровотечения показан кюретаж; биопсия предпринимается из доступных опухолевых образований, однако следует помнить о серьезной опасности кровотечения из места биопсии;

по показаниям выполняется исследование функции щитовидной железы.

234.3. Выбор тактики дальнейшего лечения осуществляется в зависимости от группы риска. Группа риска определяется количеством факторов риска, определяемых и суммируемых в соответствии со шкалой, разработанной ВОЗ/FIGO и модифицированной в 2002 году.

Факторами риска являются: возраст, исход предшествующей беременности, интервал (месяц) от предшествующей беременности, уровень β-хорионического гонадотропина в сыворотке крови до начала лечения, наибольший размер опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, неудачное предшествующее лечение (таблица 80).

Таблица 80

Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO (2002)

Прогностический фактор	Баллы*			
	0	1	2	4
Возраст, годы	<40	≥40		
Исход предшествующей беременность	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал**, мес	< 4	4–< 7	7–12	>12
Уровень ХГТ до начала лечения	$<10^{3}$***	10^{3} – $<10^{4}$	10^{4} – $<10^{5}$	$\geq 10^{5}$
Наибольший размер опухоли включая матку	<3см	3-<5см	≥5см	
Локализация метастазов	легкое	Селезенка, почка	Желудочно-кишечный тракт	Печень, мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	>8
Предшествующая химиотерапия			Один препарат	Два и более препаратов

* общую сумму баллов получают путем сложения баллов по каждому прогностическому фактору;

** интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии;

*** низкий уровень хориогонического гонадотропина (далее – ХГ) может быть при опухоли плацентарного ложа.

При общей сумме:

≤ 6 – низкий риск,

7 и более – высокий риск.

234.4. Принципы лечения хориокарциномы.

234.4.1. При лечении больных группы низкого риска достаточным является проведение монохимиотерапии метотрексатом или дактиномицином.

Схемы монотерапии:

234.4.1.1. 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).

234.4.1.2. 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).

234.4.1.3. Дактиномицин 1,25 мг/м^2 внутривенно в течение 10-15 мин однократно каждые 2 недели.

234.4.1.4. Метотрексат 1мг/кг внутривенно или внутримышечно в 1, 3, 5 и 7-й дни.

Кальция фолинат 0,1 мг/кг внутривенно струйно во 2, 4, 6, 8 дни, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-хорионического гонадотропина плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера. В случаях резистентности к одному из препаратов оправдана монотерапия вторым – в тех случаях, когда по сумме баллов пациентка остается в группе низкого риска. В остальных случаях переходят на комбинированную химиотерапию.

234.4.2. При лечении больных группы высокого риска показана комбинированная химиотерапия. В настоящее время схемой выбора является комбинация ЕМА-СО.

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

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

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

кальция фолинат 15 мг внутривенно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата;

8-й день: винкристин 1 мг/м^2 внутривенно струйно,

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-хорионического гонадотропина плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера.

В случаях резистентности опухоли к стандартному лечению первой линии используются цисплатин-содержащие схемы химиотерапии.

В тех случаях, когда имеется массивное поражение легких с соответствующей клинической симптоматикой, может быть целесообразна редукция дозы цитостатиков (иногда до 50%) во избежание легочно-сердечной декомпенсации.

234.4.3. Схемы химиотерапии второй линии.

Схема ЕР- ЕМА:

этопозид 100 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день;

цисплатин 80 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

с 8 дня вводятся препараты по схеме ЕМА (исключая введение дактиномицина и этопозида на второй день);

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

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

9-й день: кальция фолинат 15 мг внутривенно струйно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Схема PVB:

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5-й дни или 100 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1 день;

винбластин 0,2 – 0,3 мг/кг внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни;

блеомицин 30 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин 1 раз в неделю (1, 8, 15 дни).

Курсы повторяют каждые 3 недели (начало следующего на 22-й день от начала предыдущего).

В ряде случаев локализация метастазов может требовать внесения корректив в стандартную тактику лечения. Например, метастатическое поражение головного мозга требует повышения дозы метотрексата до 1000 мг/м^2 в схеме EMA-CO. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи. 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 удается остановить консервативными методами, а также в случае перфорации матки.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа мало чувствительна к химиотерапии. Основным способом лечения является хирургический, химиотерапия проводится индивидуализировано.

235. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение:

клиническое обследование;

гинекологическое исследование;

лабораторное исследование (β-хорионический гонадотропин) ежемесячно в течение первого года, каждые 4 месяца в течение 2 года и 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 100 000 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 полового члена, в 21% на крайней плоти, в 9% - на головке и на крайней плоти, в 6% - на венечной борозде и в менее 2% случаев - на стволе полового члена. Опухоль характеризуется медленным ростом и ступенчатым развитием: при ее диссеминации сначала поражаются паховые лимфоузлы, затем тазовые, и в последнюю очередь появляются отдаленные метастазы. На момент диагностики пальпируемые паховые узлы выявляются у 58% больных, только у 17-45% из этих больных увеличение лимфоузлов связано с их метастатическим поражением, тогда как у остальных это является результатом воспаления.

В течение последних десяти лет раком полового члена заболевало в Беларуси 30-40 мужчин в год. Из числа вновь выявленных больных у 6 пациентов (15,8%) была установлена I стадия заболевания, у 18 (47,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости мужского населения республики раком полового члена составил 0,8‰, стандартизованный показатель заболеваемости – 0,7‰. В течение года умерло 27 мужчин, грубый интенсивный показатель смертности составил 0,6‰, а стандартизованный – 0,4‰. Одногодичная летальность была 38,6%. Соотношение смертности и заболеваемости раком полового члена – 0,71. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 316 больных, болезненность составила 6,9‰.

236 Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002.).

236.1. 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.

T2 – опухоль проникает в губчатое или кавернозное тело.

T3 – опухоль проникает в уретру или простату.

T4 – опухоль проникает в другие прилежащие структуры.

236.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для полового члена являются поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы, а также тазовые лимфоузлы.

Nx – регионарные лимфоузлы невозможно оценить.

N0 – нет признаков метастазов в лимфоузлах.

N1 – метастаз в одном поверхностном паховом лимфоузле.

N2 – множественные или двусторонние метастазы в поверхностных паховых лимфоузлах.

N3 – односторонние или двусторонние метастазы в глубоких паховых или тазовых лимфоузлах.

236.3. M – отдаленные метастазы.

Mx – недостаточно данных для оценки отдаленного метастазирования.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

236.4. Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N.

236.5. Группировка по стадиям (таблица 81).

Таблица 81

0	Tis Ta	N0 N0	M0 M0
I	T1	N0	M0
II	T1 T2	N1 N0	M0 M0
III	T2 T3	N2 N0-2	M0 M0
IV	T4 Любая T Любая T	Любая N N3 Любая N	M0 M0 M1

236.6. Резюме (таблица 82).

Таблица 82

Рак полового члена	
Tis	карцинома in situ
Ta	неинвазивная бородавчатая карцинома
T1	субэпителиальная соединительная ткань
T2	губчатое или кавернозное тело
T3	уретра или простата
T4	другие прилежащие структуры
N1	один поверхностный паховый лимфоузел
N2	множественные или двусторонние метастазы в поверхностных паховых лимфоузлах
N3	метастазы в глубоких паховых или тазовых лимфоузлах

237. Гистологическая классификация.

237.1. Эпителиальные новообразования.

237.1.1. Предраковые:

рак in situ (эритроплазия Queyrat и болезнь Bowen);

папулезный боуеноид полового члена.

237.1.2. Плоскоклеточный рак:

обычный тип;

папиллярный рак;

веррукозный рак;

бородавчатый (кондиломатозный) рак;

базалоидный рак;

саркоматоидный рак;

аденосквамозный рак;

смешанный рак;

237.1.3. Базально-клеточный рак (базалиома).

237.1.4. Болезнь Педжета.

237.1.5. Другие редкие типы рака.

237.2. Новообразования из меланоцитов.

237.2.1. Невус.

237.2.2. Меланома.

238. Гистологическая дифференцировка:

Gx - степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 - высокая степень дифференцировки.

G2 - средняя степень дифференцировки.

G3 - низкая степень дифференцировки.

G4 - недифференцированный рак.

239. Предраковые состояния.

Состояния спорадически связанные с плоскоклеточным раком полового члена:

кожный рог полового члена;

папулезный боуеноид полового члена.

Состояния с низким риском трансформации (до 30%) в инвазивный плоскоклеточный рак:

пенильная интраэпителиальная неоплазия (эритроплазия Queyrat, болезнь Bowen);

облитерирующий ксерозный баланит.

240. 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. Тщательное физикальное

исследование паховых лимфоузлов. При наличии пальпируемых лимфоузлов регистрируется их размеры, сторона, количество пальпируемых узлов, подвижность, отношение с прилежащими структурами, наличие лимфостаза.

Биопсия опухоли (инцизионная, трепан-биопсия, соскоб либо эксцизионная).

Биопсия увеличенного лимфоузла (аспирационная, трепан-биопсия либо открытая биопсия). Может выполняться динамическая биопсия сторожевого лимфоузла с изосульфановым синим и 99m Tc-коллоидной серой.

УЗИ органов брюшной полости, малого таза, паховых зон, полового члена.

Рентгенография органов грудной клетки.

Общий анализ крови.

Общий анализ мочи.

Биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза).

Группа крови, резус-фактор.

Сероreакция на сифилис

ЭКГ

Из дополнительных методов обследования могут использоваться КТ органов брюшной полости, таза, остеосцинтиграфия (таблица 83).

Таблица 83

Алгоритм диагностики рака полового члена

Уровень опухоли	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 или брюшной полости Остеосцинтиграфия (при наличии симптоматики)

241. Общие принципы лечения.

241.1. Лечение первичной опухоли полового члена.

241.1.1. Пенильная интраэпителиальная неоплазия (эритроплазия Queyrat). Проводится органосохраняющее лечение. На первом этапе выполняется циркумцизия. Могут применяться лазерное лечение (CO^2 или Nd:YAG лазер), криотерапия, электрокоагуляция, аппликации 5-фторуроциловой мази или местная эксцизия. Выбор метода зависит от предпочтений хирурга и имеющихся возможностей.

241.1.2. Рак полового члена Ta-1 G1-2. Больным, которые гарантированно будут соблюдать сроки диспансерного наблюдения, проводится органосохраняющее лечение (лазерная терапия, местная эксцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия). Перед проведением брахитерапии рекомендуется выполнение циркумцизии. Больным, которые не смогут соблюдать режим диспансерного наблюдения, показана ампутация полового члена.

241.1.3. Рак полового члена T1G3, T2 и более. Стандартным методом лечения является хирургическое. В зависимости от распространенности опухоли могут применяться ампутация полового члена либо эмаскуляция. Для обеспечения радикальности операции при ампутации полового члена необходимо отступить от видимого или пальпируемого края опухоли не менее, чем на 2 см. с обязательным исследованием краев отсечения.

Органосохраняющее лечение (местная эксцизия 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.

241.1.4. Местный рецидив. При местном рецидиве после ограносохраняющего 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.

241.2. Лечение при непальпируемых регионарных лимфоузлах

Успех лечения рака полового члена определяется состоянием регионарных лимфатических узлов. При метастазировании в регионарные лимфоузлы лимфаденэктомия является эффективным методом лечения. Тем не менее, эта операция характеризуется высоким уровнем осложнений, что препятствуют ее профилактическому применению. Отбор больных для этой операции предполагает оценку прогностических факторов в каждом случае.

У больных с низким риском метастазов в регионарных лимфоузлах (pTis-pTaG1-2 или pT1G1) проводится диспансерное наблюдение. При

невозможности соблюдения режима диспансеризации выполняется модифицированная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

У больных с высоким риском метастазов (pT2 или G3) выполняется модифицированная или радикальная паховая лимфаденэктомия с двух сторон.

У больных с умеренным риском метастазов в регионарных лимфоузлах (pT1G2) при определении лечебной тактики необходимо учитывать наличие сосудистой или лимфатической инвазии и характер роста первичной опухоли. При отсутствии сосудистой или лимфатической инвазии и при поверхностном росте опухоли рекомендуется диспансерное наблюдение. При строгом соблюдении диспансерного режима также возможно наблюдение. При наличии сосудистой или лимфатической инвазии или инфильтрирующего роста опухоли выполняется модифицированная паховая лимфодиссекция.

При обнаружении метастазов в паховых лимфоузлах по данным экспресс-гистологического исследования в ходе выполнения модифицированной паховой лимфаденэктомии объем операции расширяется до радикальной паховой лимфаденэктомии со стороны обнаружения метастазов.

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: 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 предотвращают тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Для профилактики аррозивных кровотечений перед зашиванием раны бедренные сосуды необходимо укрыть портняжной мышцей.

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.

241.3. Лечение при пальпируемых регионарных лимфоузлах.

При первичном обращении примерно у половины больных с пальпируемыми паховыми лимфоузлами увеличение лимфоузлов происходит из-за реактивных воспалительных изменений, в то же время, 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 лечения 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 при наличии прорастания метастатической опухолью капсулы лимфоузла выполняется тазовая лимфаденэктомия. При тазовой лимфаденэктомии удаляются наружные подвздошные и запирательные лимфоузлы (проксимальная граница: бифуркация общих подвздошных артерий, латеральная: подвзошно-паховый нерв, медиальная: запирательный нерв).

Если в контралатеральной паховой области не выявляется пальпируемых лимфоузлов, то там 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 и, при достижении частичного или полного эффекта, радикальная пахово-подвздошная лимфаденэктомия. В качестве неоадъювантной терапии показано 3-4 четыре курса цисплатина и фторурацила. Проведение предоперационной лучевой терапии связано увеличением риска послеоперационных осложнений.

При появлении пальпируемых лимфоузлов в ходе диспансерного наблюдения возможны два варианта лечения: а) двусторонняя радикальная паховая лимфаденэктомия или б) при длительном сроке предшествующей ремиссии радикальная паховая лимфаденэктомия только на стороне развившихся метастазов.

Адъювантная химиотерапия рекомендуется при наличии двух и более пораженных лимфоузлов или при наличии прорастания метастатической опухолью капсулы лимфоузла. В адъювантном режиме проводятся 2-4 курса цисплатина + фторурацила или винкристина + метотрексата + блеомицина (12-недельный курс винкристина, метотрексата и блеомицина (VBM)).

При наличии у больного первичной опухоли и регионарных метастазов хирургическое лечение обеих локализаций проводится одномоментно. 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.

241.4. Лечение больных с отдаленными метастазами.

Ввиду низкой эффективности химиотерапии при метастатическом раке полового члена, это лечение проводится только у отдельных больных. Решение о проведении химиотерапии принимается с учетом возраста, физического состояния, наличия симптоматики, обусловленной заболеванием, и предпочтений больного. Чаще всего используются комбинации цисплатина и фторурацила или цисплатина, блеомицина и метотрексата.

241.5. Схемы полихимиотерапии:

241.5.1. Цисплатин + фторурацил.

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

Фторурацил 750-1000 мг/м^2/день внутривенно в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение четырех дней (с 1-го по 4-й включительно).

Повторные курсы каждые 3-4 недели.

241.5.2. Цисплатин + блеомицин + метотрексат

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

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

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

Следующий курс на 21-й день.

241.5.3. 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.

241.6. Прогноз.

Прогноз при раке полового члена относительно неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость при всех стадиях составляет 52%. Основным прогностическим фактором при раке полового члена является состояние регионарных лимфоузлов. Так, пятилетняя выживаемость при непораженных лимфоузлах достигает 66%, в то время как при наличии регионарных метастазов она понижается до 27%. Прогноз также зависит от целого ряда факторов: местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, формы роста опухоли (экзофитная или инфильтративная), инвазии опухоли в лимфатические или кровеносные сосуды, количества пораженных лимфоузлов, наличия или отсутствия прорастания опухолью капсулы лимфоузла.

242. 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 (таблица 84).

Таблица 84

Схема диспансерного наблюдения при раке полового члена

Уровень опухоли	Лечение	Интервал			Обследования	
		Год 1 и 2	Год 3	Год 4 и 5	Обязательные	Дополнительные
Первичная опухоль	Органосохранное лечение	2 мес.	3 мес.	6 мес.	Физикальное	Цитология или биопсия в неясных случаях
	Органоуносящее лечение	4 мес.	6 мес.	12 мес.	Физикальное	
Регионарные метастазы	Наблюдение	2 мес.	3 мес.	6 мес.	Физикальное	Цитология или биопсия в неясных случаях
	Лимфаденэктомия	3 мес	6 мес.	12 мес	Физикальное УЗИ брюшной полости, таза* Рентгенография грудной клетки**	Остеосцинтиграфия КТ таза

* в случаях обнаружения метастазов в лимфатических узлах после лимфаденэктомии;

** рентгенография грудной клетки выполняется через 6 мес. на 1-м году наблюдения и далее 1 раз в год.

ГЛАВА 30
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61)

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев рака предстательной железы увеличилось с 932 в 1996 г. до 1681 случая в 2005 г. (в 1,8 раза). Из числа вновь выявленных больных у 80 пациентов (4,8%) была установлена I стадия заболевания, у 588 (35,0%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости мужского населения республики раком предстательной железы составил 36,7‰, стандартизованный– 26,4‰. В течение года умерло 695 больных, грубый интенсивный показатель смертности составил 15,2‰, а стандартизованный – 11,0‰. Одногодичная летальность была 15,3%. Соотношение смертности и заболеваемости раком предстательной железы равно 0,41. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 6494 больных раком предстательной железы, болезненность составила 141,7‰.

243. Гистологическая классификация.

Различают следующие гистологические формы злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

243.1. Аденокарцинома (обычная, никак иначе не определенная).

243.2. Особые варианты аденокарциномы и другие раки:

аденокарцинома простатических протоков;

муцинозная (слизистая) аденокарцинома;

перстневидно-клеточный рак;

аденосквамозный рак;

плоскоклеточный рак*;

базалоидный и аденоидный кистозный рак*;

переходно-клеточный рак*;

мелкоклеточный рак;

саркоматозный рак;

лимфоэпителиальный рак*;

недифференцированный рак;

* в данном руководстве стандарты лечения этих типов рака не оговариваются.

Типичная аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака предстательной железы (далее – РПЖ). На ее долю приходится более 95% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее рассмотрение касается только аденокарциномы и ее вариантов, кроме отмеченных к классификации знаком *).

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна включать определение степени злокачественности опухоли.

По рекомендации комитета по классификациям Международного противоракового союза в настоящее время стандартной считается система морфологической оценки степени злокачественности (grade) по Глисону (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 аденокарциномы:

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).

244. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002).

Представленная ниже Классификация Международного противоракового союза по системе TNM (2002 г.) применима только для аденокарциномы и ее вариантов, перечисленных выше (*). Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

244.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.

T1a – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани.

T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.

T1c – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена).

T2 – опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу.

T2a – опухоль поражает половину одной доли или меньше.

T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T2c – опухоль поражает обе доли предстательной железы.

T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.

T3a – опухоль распространяется за пределы капсулы (одно- или двустороннее).

T3b – опухоль распространяется на семенной пузырек(-ки).

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (но не на семенные пузырьки): шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенки таза.

Примечания: опухоль, диагностированная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях, но непальпируемая и невизуализируемая, классифицируется как T1c;

распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как T2, а не T3.

244.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Примечание: метастазы не больше чем 0,2 см должны обозначаться как pN1mi.

244.3. M – отдаленные метастазы.

MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 – отдаленные метастазы.

M1a – поражение нерегионарных лимфоузлов.

M1b – поражение костей.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

244.4. Патогистологическая классификация.

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории T.

244.5. В зависимости от сочетания критериев T, N, M и G определяется стадия заболевания (таблица 85):

Таблица 85

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1

II	T1a T1b T1c T2	N0 N0 N0 N0	M0 M0 M0 M0	G2, 3, 4 любая G любая G любая G
III	T3	N0	M0	любая G
IV	T4 любая T любая T	N0 N1 любая N	M0 M0 M1	любая G любая G любая G

244.6. Резюме (таблица 86).

Таблица 86

Предстательная железа	
T1	Не пальпируемая, 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	За пределы предстательной железы
T3a	За пределы капсулы
T3b	Семенной пузырек(и)
T4	Не смещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку.
N1	Регионарный лимфатический узел(ы)
M1a	Нерегионарный лимфатический узел(ы)
M1b	Кость(и)
M1c	Другая(ие) локализация(и)

245. Диагностические мероприятия.

245.1. Лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (белок, мочевина, креатинин, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза). Перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются: сероreакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген).

245.2. Определение уровня простатспецифического антигена (далее – ПСА). ПСА – гликопротеин с протеазной активностью, который секретируется эпителием предстательной железы в семенную жидкость, где он принимает участие в разжижении спермы, что благоприятно сказывается на подвижности сперматозоидов. В кровяное русло ПСА попадает в весьма ограниченном количестве – не более 2,5 нг/мл у

мужчин до 50 лет. После 50 лет концентрация ПСА в сыворотке постепенно увеличивается в среднем на 0,04 нг/мл в год. По сравнению с другими методами (пальцевое исследование, ТрУЗИ) ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ.

Уровень ПСА коррелирует с вероятностью обнаружения РПЖ у пациента: частота выявления РПЖ в течение 7 лет при уровне ПСА от 3 до 6 нг/мл составляет 34%, от 6 до 10 нг/мл – 44% и 71% при ПСА более 10 нг/мл.

Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволят заподозрить РПЖ и служит показанием к биопсии предстательной железы, в настоящее время дискутируется, поскольку установлено, что у мужчин с очень низкими значениями ПСА может выявляться достаточно значительное количество раков. У больных, старше 60 лет можно ориентироваться на уровень 4 нг/мл, у более молодых мужчин целесообразно использовать 3 нг/мл в качестве порогового значения (нормы).

ПСА является органоспецифическим маркером, но не специфическим исключительно для РПЖ, и его уровень может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы. При определении уровня ПСА в сыворотке крови необходимо учитывать, что он может повышаться при остром простатите или клинически выраженном обострении хронического, 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 5α-редуктазы (финастерид) уровень ПСА снижается примерно до ½ от исходного уровня. Несмотря на тот факт, 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 ложно-положительных значений ПСА при небольшой степени его повышения (4-10 нг/мл) могут применяться следующие модификации ПСА:

плотность ПСА;

возраст-специфический уровень ПСА;

молекулярные формы ПСА;

скорость прироста ПСА;

время удвоения ПСА.

Начальный уровень ПСА служит важным параметром для выяснения степени распространенности опухоли. Исходя из этого, необходимо 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 умереннодифференцированных опухолях и ПСА менее 20 нг/мл.

245.3. 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.

В диагностике РПЖ нельзя основываться только на данных пальпации, поскольку большинство опухолей в начальных стадиях не пальпируется; кроме того, хронический простатит, туберкулез и камни предстательной железы могут дать аналогичные пальпаторные ощущения.

245.4. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ). Классической картиной РПЖ при ТрУЗИ является наличие гипоэхогенного узла или зоны в периферическом отделе предстательной железы. Тем не менее значительная пропорция опухолей могут быть изоэхогенными и неотличимыми от нормальной ткани железы. Такие опухоли могут быть выявлены только при проведении систематической биопсии предстательной железы.

В диагностике РПЖ роль ТрУЗИ двойственна: (1) метод может служить для выявления образований в железе, подозрительных на злокачественные и (2) обеспечения выполнения систематической биопсии. Учитывая низкую способность ТрУЗИ выявить опухоль при нормальных данных пальцевого исследования и ПСА, 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.

245.5. Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы либо из пальпируемого узла, либо минимум из 6-10 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия). Показаниями к биопсии предстательной железы служат (1) повышение уровня ПСА и/или (2) подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании при отсутствии симптоматики острого простатита.

Биопсия из пальпируемого образования в предстательной железе показана 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 простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) или атипической мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) в предшествующих биоптатах) рекомендуется проведение второй серии мультифокальной систематической 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. Материал для гистологического исследования может быть получен при ТУРП.

При гистологическом исследовании полученного при систематической биопсии материала, необходимо отметить наличие простатической интраэпителиальной неоплазии и атипической мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) или рака в препарате. В случае выявления аденокарциномы морфолог должен отразить в заключении следующие показатели, имеющие важное прогностическое значение:

сумма Глисона;

количество столбиков ткани с опухолью из всех предоставленных;

длина опухоли в каждом столбике ткани и/или

процент опухоли в каждом столбике ткани.

245.6. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика при РПЖ применяются для диагностики метастазов (в костях, легких, печени, регионарных и отдаленных лимфоузлах). При наличии жалоб на боли в костях, уровне ПСА > 20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7 показано выполнение остеосцинтиграфии и рентгенологического исследования зон накопления изотопа. При отсутствии изотопа для остеосцинтиграфии выполняется рентгенография костей таза и поясничного отдела позвоночника. Для оценки состояния регионарных лимфоузлов выполняется КТ либо МРТ таза. Риск выявления регионарных метастазов минимален при уровне ПСА < 20 нг/мл, и сумме Глисона < 7. Для определения местной распространенности первичной опухоли предстательной железы может использоваться МРТ.

245.7. Тазовая лимфаденэктомия (далее – ЛАЭ) может быть выполнена открытым способом либо лапароскопически. Тазовая ЛАЭ позволяет точно установить состояние тазовых лимфоузлов, показана

перед проведением радикального хирургического лечения и может выполняться перед проведением лучевой терапии РПЖ. При уровне ПСА < 20 нг/мл, клинической степени местного распространения Т2 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.

246. Стадирование.

246.1. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование;

пальцевое ректальное исследование;

определение уровня ПСА в крови до начала лечения;

ТрУЗИ (при выполнении систематической биопсии);

рентгенография органов грудной клетки;

биопсия предстательной железы;

общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза);

КТ таза (при уровне ПСА ≥ 20 нг/мл, клинической степени местного распространения более Т2 и сумме Глисона ≥ 7, отсутствии отдаленных метастазов и планируемом радикальном лечении); МРТ таза (при наличии соответствующего оборудования);

остеосцинтиграфия (при наличии жалоб на боли в костях, уровне ПСА > 10 нг/мл и сумме Глисона 7 и более; если отдаленные метастазы не выявляются при других методах исследования);

УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и/или нарушении функции почек).

246.2. Дополнительные исследования:

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (по показаниям);

рентгенологическое обследование: костей таза, позвоночника (по показаниям).

Примечания.

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. Использование МРТ таза для этих целей является перспективным.

Оценка состояния регионарных лимфатических узлов (N)

проводится у больных РПЖ без отдаленных метастазов перед радикальным лечением (радикальная простатэктомия, лучевая терапия). Наиболее точным методом оценки состояния регионарных лимфатических узлов является тазовая лимфаденэктомия.

Для оценки категории М используется остеосцинтиграфия, при необходимости – другие рентгенологические методы.

247. Лечение клинически локализованного РПЖ (cT1-2N0M0).

Методами лечения локализованного РПЖ являются:

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия;

брахитерапия;

комбинация лучевой и гормональной терапии;

активное наблюдение (отсроченное лечение);

гормонотерапия.

Радикальными методами лечения РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе.

247.1. Активное наблюдение (отсроченное лечение) основано на нескольких положениях: часто больные РПЖ – лица пожилого возраста и имеют серьезные сопутствующие заболевания; РПЖ зачастую прогрессирует медленно, и требуются годы, чтобы рак привел к значимым симптомам. Наблюдение может быть показано при:

T1aN0-XM0 – опухоль диагностируется в результате гистологического исследования препарата после ТУРП или открытой аденомэктомии по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), а объем опухоли не превышает 5% от объема удаленной ткани. Такая опухоль, если она высоко- или умереннодифференцированная, с высокой вероятностью является клинически “незначимой”. У молодых больных (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.

T1b-2N0-XM0 – при сумме Глисона от 2 до 4 у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет при отсутствии или минимальной выраженности местных симптомов.

247.2. Радикальная простатэктомия является основным видом лечения больных опухолями T1b-2N0M0, ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к операции. Операция также показана у молодых больных РПЖ в стадии T1aN0M0 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 запирательной ямки. Удаление лимфоузлов по ходу и латеральнее наружной подвздошной артерии не рекомендуется, поскольку повышает риск осложнений. При низком риске обнаружения метастазов можно ограничить лимфодисскецию удалением лимфоузлов из запирательной ямки. Тщательная лимфодиссекция может играть роль не только в диагностике РПЖ, но и повышать радикальность оперативного лечения.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия, описанная впервые в 1982 г. P. Walsh и P. Donker, предполагает сохранение симпатических нервов, проходящих в составе сосудисто-нервных пучков, кзади и латеральнее предстательной железы. Это может способствовать сохранению эректильной функции (в 50-70% случаев), однако может ухудшить онкологические результаты операции, поэтому важен тщательный отбор больных для нервосберегающей простатэктомии. Больные низкодифференцированными опухолями (сумма Глисона ≥ 7), распространением опухоли апикально, интраоперационно пальпируемой опухолью или высокой вероятностью экстракапсулярного распространения опухоли по данным номограмм 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-го типа (силденафил) или интракавернозные инъекции простагландина E1 способствуют сохранению эректильной функции.

Частота недержание мочи после операции может быть снижена при тщательном сохранении дистального сфинктера мочевого пузыря и достаточной длины мембранозной уретры. Сохранение шейки мочевого пузыря не улучшает функцию удержания, но может увеличивать риск нерадикальности операции.

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

247.3. Адъювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр после радикальной простатэктомии может быть показана при наличии опухоли по краю резекции по данным гистологического исследования удаленного препарата. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии после возникновения «биохимического рецидива» при уровне ПСА > 0,5 нг/мл, но менее 1-1,5 нг/мл.

247.4. Дистанционная лучевая терапия проводится пациентам с противопоказаниями к хирургическому лечению и тем, кто отказывается от операции. В зависимости от вероятности рецидива заболевания после лучевой терапии больные клинически локализованным РПЖ делятся на три прогностические группы:

с благоприятным прогнозом: стадия T1a-T2a, N0, M0, сумма Глисона < 6 и ПСА < 10 нг/мл; 5-летняя выживаемость до биохимического рецидива 85%;

с промежуточным прогнозом: стадия T2b или ПСА 10-20 нг/мл или сумма Глисона 7; 5-летняя выживаемость до биохимического рецидива 50%;

с неблагоприятным прогнозом: стадия T2c или сумма Глисона > 7 или ПСА > 20 нг/мл; 5-летняя выживаемость до биохимического рецидива 33%.

При лечении больных с благоприятным прогнозом рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии до СОД 65-70 Гр. Увеличение дозы лучевой терапии до 76-80 Гр улучшает отдаленные результаты лечения больных с промежуточным прогнозом. У больных с неблагоприятным прогнозом в зону облучения рекомендуется включать тазовые лимфоузлы, кроме того, этим больным показано проведение неоадъювантной, сопутствующей и адъювантной гормонотерапии.

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4-23 МВ) или на телегаммаустановках (1,25 МВ). Рекомендуется не менее чем 3-4-польное или конформное облучение. При конформном (3D) облучении СОД может составлять 76 Гр и больше без риска увеличения осложнений.

Стандартная доза облучения: РОД 1,8-2 Гр, СОД 65-70 Гр на предстательную железу и 44–50 Гр на таз. Чаще всего применяется облучение до СОД 44 Гр с последующим перерывом на 3 недели и продолжением курса до достижения необходимой суммарной дозы.

Противопоказаниями к лучевой терапии являются наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У больных, подвергшихся ТРУП, лучевая терапия должна быть отложена примерно на 4 недели.

Используются различные методики лучевой терапии. Применение только переднего и заднего полей не является удовлетворительным вариантом. 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 граница: на 2 см выше

предстательной железы; нижняя граница: нижний край седалищного бугра; передняя граница: между передней и средней третями лонной кости; задняя граница: середина прямой кишки; боковая граница: на 2 см латеральнее предстательной железы.

247.5. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Сочетание дистанционной лучевой терапии с длительным (от 2 до 3 лет) адъювантным гормональным лечением показано больным клинически локализованным РПЖ с неблагоприятным прогнозом (стадия T2c или сумма Глисона > 7 или ПСА > 20 нг/мл), поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В этих случаях может использоваться хирургическая или фармакологическая кастрация. Использование антиандрогенов в течение 3 месяцев перед лучевой терапией способствует уменьшению объема предстательной железы и местных симптомов РПЖ, что сопровождается снижением частоты постлучевых осложнений.

247.6. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного РПЖ применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к применению брахитерапии: (1) в самостоятельном виде: T1b-T2a, сумма Глисона – 2-6, ПСА < 10 нг/мл; (2) в качестве буста перед дистанционной лучевой терапией брахитерапия применяется при T2b, T2c или меньших стадиях, но при сумме Глисона 8-10, или ПСА > 20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии: брахитерапия не показана, если ожидаемая продолжительность жизни больного менее 5 лет или имеется большой или плохо заживающий дефект (предпузырь) после ТУРП, нарушение коагуляции, большой объем предстательной железы (более 50 $см^3$). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS > 20), снижении объемной скорости мочеиспускания (Qmax < 10 мл/с) или количестве остаточной мочи > 200 мл проведение брахитерапии сопряжено с высокой частотой осложнений.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1-2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается min 90%-й изодозой, доза за фракцию 8,5 Гр, негомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках – до 30%.

247.7. Гормонотерапия может проводиться у больных T1-2 с выраженными симптомами РПЖ, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний. Наиболее предпочтительным в данной ситуации является выполнение кастрации.

248. Лечение местно-распространенного РПЖ и РПЖ с поражением регионарных лимфоузлов.

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы – T3-4N0M0 или T1-4N1M0. Методами лечения местно-распространенного РПЖ являются:

комбинация лучевой и гормональной терапии;

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± адъювантная гормональная терапия;

гормонотерапия.

248.1. Неоадъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией. У больных с местно-распространенным РПЖ (без метастазов в регионарных лимфоузлах) 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. Назначение антиандрогенов в течение 3 месяцев перед лучевой терапией способствует уменьшению объема предстательной железы и местных симптомов РПЖ, что сопровождается снижением частоты постлучевых осложнений.

В стадии T3-T4 рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии до СОД 70 Гр на предстательную железу и 44-50 Гр на таз. При конформном (3D) облучении СОД может быть 76-80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов с целью воздействия на субклинические метастазы проводится во всех случаях кроме тех, когда отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах доказано морфологически (pN0).

Техника облучения. Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем. Разметка: метка на краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре; прямая кишка наполнена барием для разметки с бокового поля. Границы полей в области таза. Верхняя граница: L5-S1; боковая граница: на 1 см кнаружи от тазового кольца; нижняя граница: нижний край седалищного бугра для облучения всей предстательной железы с краем безопасности на 2 см книзу от верхушки; передняя граница: между передней и средней третями лонной кости; задняя граница: середина прямой кишки. Формирование пучка: для тазовых полей – блоки, защищающие часть тонкой кишки и головку бедра.

После подведения дозы 44 Гр облучение продолжается с уменьшенных полей, на предстательную железу – до 70 Гр. Границы полей. Верхняя граница: на 2 см выше предстательной железы; нижняя

граница: нижний край седалищного бугра; передняя граница: между передней и средней третями лонной кости; задняя граница: середина прямой кишки; боковая граница: на 2 см латеральнее предстательной железы.

248.2. 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, сумма Глисона < 7 и уровень ПСА < 20 нг/мл. Как часть мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных больных с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах (в ГУ НИИОиМР им. Н.Н. Александрова в рамках исследовательских протоколов).

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

248.3. Адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии в суммарной дозе 60 Гр 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 мес. после операции. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии после возникновения биохимического рецидива (обусловленного предположительно местным рецидивом, см. далее) при уровне ПСА > 0,5 нг/мл, но менее 1-1,5 нг/мл.

248.4. Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии может быть показана в случаях поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования после операции (pN1). Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. При микроскопическом поражении лимфоузлов и высокой вероятности радикального излечения проведение гормонального лечения может быть отложено до появления рецидива заболевания.

У больных с уровнем ПСА > 20 нг/мл до операции, суммой Глисона >7, наличием опухоли по краю резекции на большом протяжении, массивном распространении опухоли за капсулу железы может быть показана адъювантная гормонотерапия.

248.5. Гормонотерапия может проводиться 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. Наиболее предпочтительным в данной ситуации является выполнение кастрации.

248.6. Паллиативное облучение таза. При распространенных опухолях большого объема, сопровождающихся выраженной симптоматикой может использоваться паллиативная дистанционная лучевая терапия. Целью лучевой терапии в этих случаях являются уменьшение дизурических расстройств, уменьшение болей, купирование макрогематурии. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз. Положение: на спине. Границы полей. Верхняя граница: середина крестцово-подвздошного сочленения; нижняя граница: нижний край седалищной кости; боковая граница: на 1 см кнаружи от тазового кольца. Рекомендуемая доза: подводится 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

249. 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, у большинства больных показано проведение гормонального лечения сразу после постановки диагноза. Отсроченная гормонотерапия может применяться у отдельных больных без симптомов РПЖ при ответственном поведении больного и условии обеспечения тщательного наблюдения.

Основным методом лечения является кастрация: хирургическая или фармакологическая. При фармакологической кастрации может проявиться обострением симптоматики в течение первых нескольких недель лечения: усилением боли в костях и иногда может приводить к патологическим переломам костей и смерти. Поэтому для предотвращения таких осложнений следует назначать антиандрогены одновременно или за 1 неделю до введения аналога лютеинизирующего рилизинг-гормона (далее – ЛГРГ) и продолжать его 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.

249.1. Комбинированная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада) – сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с применением антиандрогенов. Такое лечение показано больным с выраженной симптоматикой, обусловленной распространенным РПЖ, высокими уровнями ПСА и щелочной фосфатазы. Поскольку при использовании комбинированной блокады

андрогенов наблюдается более выраженное и быстрое влияние на симптомы РПЖ и маркеры антиандрогены используются в течение 3-4 мес.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного на фоне хирургической/медикаментозной кастрации, могут назначаться антиандрогены. Через 2-3 месяца осуществляется контроль уровня ПСА. Если отмечается продолжение роста уровня ПСА, то дальнейшее применение антиандрогенов нецелесообразно. Если отмечается снижение уровня ПСА, то антиандрогены следует продолжать. Предпочтительно проводить терапию в прерывистом режиме: 2-3 месяца терапия антиандрогенами, затем перерыв до роста уровня ПСА, затем вновь 2-3 месяца терапия антиандрогенами и т.д. Лечение проводится до прогрессирования или до стабильного роста уровня ПСА.

250. Наблюдение за больными.

250.1. После радикального лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия). У бессимптомных пациентов рекомендуется сбор специфического анамнеза, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. Исследования выполняются через 3, 6 и 12 мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, и далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии говорит о рецидиве заболевания или наличии субклинических метастазов или резидуальной опухоли. Для диагностики биохимического рецидива повышение ПСА более 0,2 нг/мл должно быть зафиксировано в двух последовательных анализах, однако для решения вопроса о проведении терапии (лучевой, гормональной) необходимо зафиксировать рост ПСА после радикальной простатэктомии (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах (интервалы между анализами – 10 дней).

Рост ПСА (любой уровень) после лучевой терапии является наиболее вероятным признаком рецидива заболевания. «Биохимический рецидива» после лучевой терапии – это три последовательных повышения уровня ПСА вне зависимости от исходного значения (надира).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляется только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Метастазы могут быть выявлены при КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. У больных без симптомов прогрессирования эти исследования не показаны при уровне ПСА менее 30 нг/мл. При наличии болей в костях показано выполнение остеосцинтиграфии либо рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

250.2. Наблюдение при применении гормонального лечения. Эффект лечения должен быть оценен через 3 мес после начала гормонотерапии. Обследование должно включать физикальное, пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована с учетом симптоматики заболевания, факторов прогноза и используемым лечением.

250.3. У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА с целью оценки эффекта лечения и учета возможных побочных эффектов.

250.4. У пациентов с отдаленными метастазами и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА. Целесообразно дополнять обследование измерением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы в крови.

При стабилизации процесса использование методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта от лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

251. Лечение рецидива РПЖ после радикального лечения.

251.1. После радикальной простатэктомии уровень ПСА быстро снижается и достигает неопределяемых значений. Учитывая ошибку применяемых в настоящее время тестов по определению этого маркера, считается, что уровень ПСА после простатэктомии при отсутствии продолжения роста опухоли, должен не превышать 0,2 нг/мл. Повышение ПСА выше этого уровня (“биохимический рецидив”) свидетельствует о возврате болезни либо из-за местного рецидива, либо из-за отдаленных метастазов. Перед проведением терапии необходимо зафиксировать рост ПСА (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах.

Вопрос, является ли биохимический рецидив после радикальной простатэктомии проявлением местного рецидива или метастазов является весьма сложным, но влияющим на выбор метода лечения. Важными параметрами для ответа на этот вопрос являются интервал между операцией и биохимическим рецидивом, прирост ПСА, время удвоения ПСА, патологическая стадия и сумма Глисона в препарате предстательной железы. Необходимо руководствоваться следующими критериями:

рецидива ПСА через > 3 лет после операции;

времени удвоения ПСА > 11 мес.;

сумме Глисона < 6;

стадии < pT3a pN0, pTx R1.

Вероятность системного прогрессирования после радикальной простатэктомии высока в случае:

рецидива ПСА через < 1 года после операции;

времени удвоения ПСА 4-6 мес.;

сумме Глисона 8-10;

стадиях pT3b, pTxpN1.

Стандартного лечения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, лучевую терапию на область удаленной предстательной железы и гормональное лечение.

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива возможно проведение гормонального лечения. 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).

Наилучшие результаты при лечении местного рецидива получены при проведении дистанционной лучевой терапии на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД 64-66 Гр раньше, чем уровень ПСА достиг уровня 1-1,5 нг/мл.

При отказе больного от лечения или противопоказаниях к нему у таких больных рекомендуется проводить наблюдение, поскольку медиана времени до появления метастазов составляет около 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – около 5 лет.

251.2. После дистанционной лучевой терапии по радикальной программе, если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22-33 мес. достигает минимальных значений (т.н. надир). При более быстром достижении надира отмечается высокая вероятность последующего выявления отдаленных метастазов. 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.

Стандартного лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии также нет. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, гормональную терапию и хирургическое лечение второй линии (спасительная простатэктомия).

У тщательно отобранных больных с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы не ранее, чем через 18 мес после окончания лучевой терапии, в сочетании с ростом уровня ПСА и отрицательными данными остеосцинтиграфии может выполняться т. н.

спасительная простатэктомия (цистпростатэктомия). Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких операций. Лечение целесообразно проводить в центре, имеющем большой опыт выполнения радикальных простатэктомий.

У больных с местным рецидивом после дистанционной лучевой терапии (медленный рост ПСА у больного с благоприятным прогнозом), не являющихся кандидатами для хирургического лечения рекомендуется проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива после дистанционной лучевой терапии возможно проведение гормонального лечения. 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).

252. Лечение гормонорезистентного РПЖ.

У больных РПЖ, получающих паллиативное гормональное лечение, через какой-то промежуток времени наступает прогрессирование заболевания. Такое состояние получило название гормонорезистентного РПЖ. Следует различать андрогенорезистентные и гормонорезистентные формы.

252.1. С клинической точки зрения диагноз гормонорезистентного РПЖ устанавливается в случае роста уровня ПСА и/или объективного прогрессирования метастазов на фоне кастрационного уровня тестостерона в крови. Критериями этого состояния являются следующие показатели:

кастрационный уровень тестостерона в крови (< 50 нг/мл);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее 2 недель или

прогрессирование костных или мягкотканых метастазов.

Оценка эффекта лечения при гормонорезистентном РПЖ имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения этой патологии. Эффект лечения оценивается по динамике уровня ПСА, размеров мягкотканых (измеряемых) метастазов и субъективных симптомов. Снижение уровня ПСА ≥ 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. У больных распространенным гормонорезистентным РПЖ с наличием симптоматики эффект лечения

рекомендуется оценивать по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

У бессимптомных больных лечение обычно начинают с относительно малотоксичных методов (гормональное лечение второй линии) с последующим назначением более агрессивных воздействий (химиотерапия, лучевая, паллиативная терапия). При возникновении гормональной резистентности РПЖ у больных, получающих аналоги ЛГРГ, это лечение должно быть продолжено, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного. Больные с симптомами прогрессирования должны рассматриваться как кандидаты для проведения цитотоксической химиотерапии.

252.2. В качестве гормонального лечения второй линии андрогенорезистентного РПЖ используется отмена, смена либо назначение антиандрогена, глюкокортикоидов, кетоканазола, тамоксифена или эстрамустина.

Отмена антиандрогена должна быть выполнена, если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного, длительное время получавшего комбинированную блокаду андрогенов. Показано, что эта мера может приводить к значительному снижению ПСА в течение в среднем 4 мес 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. Через 2-3 мес осуществляется контроль уровня ПСА. Если отмечается продолжение роста уровня ПСА, то дальнейшее применение антиандрогенов нецелесообразно. Если отмечается снижение уровня ПСА, то антиандрогены следует продолжать. Предпочтительно проводить терапию в прерывистом режиме: 2-3 мес терапия антиандрогенами, затем перерыв до роста уровня ПСА, затем вновь 2-3 мес терапия антиандрогенами и т.д. Лечение проводится до прогрессирования или до стабильного роста уровня ПСА.

Эстрамустин – химио-гормональный препарат, представляющий собой соединение производного азотистого иприта и эстрогена.

Глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон) также снижают выработку надпочечниковых андрогенов посредством снижения секреции АКТГ.

252.3. Химиотерапия гормонорезистентного РПЖ ранее считалась малоэффективной из-за трудности измерения объективного эффекта после ее проведения. В последние годы исследования продемонстрировали эффективность новых цитотоксических химиопрепаратов.

Комбинация митоксантрона и преднизолона показала значительное превосходство по сравнению с поддерживающим лечением

преднизолоном в отношении облегчения симптомов рака и улучшения качества жизни. Показанием к проведению лечения этими препаратами является наличие у больного симптомов прогрессирования гормонорезистентного РПЖ.

В последующем было показано, что схемы не основе доцетаксела приводят к увеличению медианы времени жизни у больных гормонорезистентным РПЖ в среднем на 2 мес по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизолона.

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 должен быть не мене 20 нг/мл.

Варианты терапии гормонорезистентного РПЖ:

преднизолон по 5-10 мг 2 раза в сутки внутрь утром и днем;

эстрамустин по 280 мг внутрь 2 раза в день;

митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин каждые 3 недели, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно в течение 30 мин в пред-постмедикацией 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.

252.4. Паллиативная терапия гормонорезистентного РПЖ включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами, бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом.

Радиоактивный изотоп стронция-89 (метастрон) при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Метастрон используется только у больных с метастатическим поражением костей без поражения висцеральных органов. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительным.

Применение бисфосфонатов – препаратов, ингибирующих остеокласты и тормозящих резорбцию кости, – может приводить к уменьшению болей, вызванных костными метастазами РПЖ. Длительный прием бисфофонатов (клодроновая кислота в дозе 1600 мг внутрь 1 раз в

сутки) может снижать частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга).

252.5. Наблюдение при гормонорезистентном РПЖ. Режим наблюдения при гормонорезистентном РПЖ в каждом случае устанавливается индивидуально. Контрольные осмотры для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии обычно производятся через 3-6 нед. При проведении химиотерапии оценка уровня ПСА, субъективных симптомов рака и измеряемых метастазов выполняется перед очередным курсом химиотерапии.

ГЛАВА 31
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ ЯИЧКА (С62)

В течение последних десяти лет в Беларуси ежегодно выявлялось раком яичка 95-115 злокачественных новообразований яичка. В 2005 г. в республике зарегистрировано 113 новых случаев заболевания. Из числа вновь выявленных больных у 46 пациентов (40,7%) была установлена I стадия заболевания, у 40 (35,4%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости этой патологией составил 2,5‰, стандартизованный – 2,1‰. В течение 2005 г. умерло 29 больных, грубый интенсивный показатель смертности составил 0,6‰, а стандартизованный – 0,5‰. Одногодичная летальность была 13,5%. Соотношение смертности и заболеваемости равно 0,26. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 987 человек. Болезненность составила 21,5‰.

253. Гистологическая классификация.

253.1. Герминоклеточные опухоли (95%).

253.1.1. 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.

253.1.2. Опухоли более чем одного гистологического типа (40%).

Эмбриональный рак и тератома (тератокарцинома).

Хорионэпителиома и любые другие типы герминоклеточных опухолей.

Другие комбинации.

253.2. Опухоли стромы полового тяжа (1-2%).

253.2.1. Высокодифференцированные формы.

Опухоль из гландулоцитов яичка (клеток Лейдига).

Опухоль из сустентоцитов (клеток Сертоли).

Гранулезоклеточная опухоль.

253.2.2. Смешанные формы.

254. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002 год).

Классификация применяется только для герминогенных опухолей яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза,

позволяющее выделить морфологический тип опухоли. Гистопатологическая градация не применятся.

254.1. Т – первичная опухоль.

Кроме категории pTis и pT4, когда орхифуникулэктомия не всегда необходима для стадирования процесса, распространенность опухоли устанавливается после орхифуникулэктомии (pT). Если орхиэктомия не производилась, употребляется символ TX.

pT

pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (если орхифуникулэктомия не производилась, применяется символ TX).

pT0 – первичная опухоль не определяется.

pTis – внутритубулярная неоплазия (преинвазивная карцинома).

pT1 – опухоль ограничена яичком и его придатком без признаков сосудистой/лимфатической инвазии, может прорастать 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.

pT4 – опухоль распространяется на мошонку.

254.2. Регионарные лимфатические узлы N.

Регионарными лимфатическими узлами для яичка являются абдоминальные парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, паракавальные, прекавальные, позадикавальные и позадиаортальные узлы. Сторона поражения не учитывается при определении категории N. Внутритазовые и паховые узлы считаются регионарными, если ранее выполнялись операции на мошонке и паховой области.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз до 2 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или в нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении.

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.

Требования к определению категории pN несколько отличаются от требований к определению категории N.

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.

254.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1a – метастазы в лимфоузлах, не являющихся регионарными, либо метастазы в легких.

M1b – висцеральные метастазы, исключая метастазы в легких.

254.4. Категория S – уровень опухолевых маркеров (таблица 87).

Таблица 87

SX	Нет данных об уровне маркеров или исследование не проводилось				
S0	Уровень сывороточных маркеров в норме				
	ЛДГ*		БХГ** (мМЕ/мл)		АФП*** (МЕ/мл)
S1	< 1,5 N	и	< 5000	и	< 1000
S2	1,5 – 10 N	или	5000 –50000	или	1000 – 10000
S3	> 10 N	или	> 50000	или	> 10000

* лактатдегидрогеназа

** β-хорионический гонадотропин

*** α-фетопротеин

254.5. Распределение по стадиям (таблица 88).

Таблица 88

IA	pT1, N0, M0, S0
IB	pT2-4, N0, M0, S0
IS	pT1-4, N0, M0, S1-3
IIA	pT1-4, N1, M0, S0-1
IIB	pT1-4, N2, M0, S0-1
IIC	pT1-4, N3, M0, S0-1
IIIA	pT1-4, N1-3, M1a, S0-1
IIIB	pT1-4, N1-3, M0-1a, S2
IIIC	pT1-4, N1-3, M0-1a, S3 pT1-4, N1-3, M1b, S0-3

245.6. Резюме (таблица 89).

Таблица 89

Яичко	
pTis	Внутритубулярная
pT1	Яичко и придаток, без признаков 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
N2	> 2-5 см pN2 > 2 до 5 см или >5 узлов или за пределы л/узла
N3	> 5 см pN3 > 5 см
M1a	Нерегионарные лимфатические узлы или легкие
M1b	Другие локализации

246. Диагностические мероприятия.

246.1. Диагностические процедуры при первичной опухоли яичка.

При сборе анамнеза делается акцент на следующие факторы риска развития опухоли яичка: наличие в анамнезе опухоли контралатерального яичка, крипторхизм (даже если он был ранее устранен) и опухоль яичка у родственников первой степени родства, особенно отца или братьев.

Обязательными диагностическими процедурами являются пальпация и определение опухолевых маркеров α-фетопротеин и β-хорионический гонадотропин. Уровень лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) является важным прогностическим фактором и также должен быть известен до начала терапии. При УЗИ мошонки следует использовать датчик 7,5 MHz. Другие диагностические процедуры, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не должны применяться рутинно, так как их результаты не влияют на тактику лечения больных.

246.2. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование (пальпация мошонки является наиболее важным моментом в постановке диагноза);

лабораторные исследования: общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, мочевина, билирубин, глюкоза, ионы K, Na, Cl), ЛДГ, БХГ, АФП, группа крови, резус-фактор, RW;

диафаноскопия мошонки;

УЗИ мошонки, органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;

рентгенологическое обследование: рентгенография органов грудной клетки.

Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выполняется при подтверждении злокачественного поражения яичка (после высокой орхиэктомии). Экскреторная урография выполняется перед лучевой терапией и перед забрюшинной лимфаденэктомией (если увеличены забрюшинные лимфоузлы).

246.3. По показаниям выполняются:

рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

Биопсия яичка до начала всех видов лечения не выполняется.

247. Общие принципы лечения.

Лечение всех опухолей яичка начинается с операции по удалению первичной опухоли. Исключение составляют лишь очень большие опухоли, особенно опухоли яичка, задержавшегося в брюшной полости. Здесь возможно предварительное лучевое лечение или химиотерапия.

Производится удаление яичка с придатком, оболочками и семенным канатиком до уровня глубокого пахового кольца. Эта операция носит название «орхифуникулэктомия», или «высокая орхиэктомия». Недопустимо выполнение только орхиэктомии, но если по каким-то причинам она выполнена, необходимо произвести еще и операцию по удалению семенного канатика.

Как правило, орхофуникулэктомия является первой лечебной процедурой. У больных в тяжелом состоянии, обусловленном метастатическим процессом, а также при высоком уровне АФП или ХГ показано начало химиотерапии по жизненным показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхофуникулэктомия выполняется по окончании химиотерапии.

Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхофуникулэктомией и после нее (обычно через 7 дней) с учетом времени их полужизни (норма для АФП<7 дней, β-ХГ<3 дней).

При нормальном уровне опухолевых маркеров и маленькой опухоли необходимо выполнение срочной интраоперационной биопсии, чтобы определиться с объемом оперативного вмешательства (при доброкачественной опухоли можно ограничиться резекцией яичка).

Органосохраняющие вмешательства могут служить альтернативой орхофуникулэктомии при небольших опухолях, однако данный подход является экспериментальным, и его применение возможно лишь в рамках научных исследований. В случае же с синхронными билатеральными опухолями, метахронными контралатеральными опухолями или опухолями единственного яичка при нормальном уровне тестостерона органосохраняющие вмешательства являются альтернативой

орхофуникулэктомии, что должно обсуждаться с пациентом. Органосохраняющие вмешательства должны выполняться только в центрах, имеющих опыт выполнения таких процедур. Если в резецированном яичке обнаружена внутрипротоковая карцинома (ВПК), то рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии на оставшуюся часть яичка, как это делается при внутрипротоковой карциноме единственного яичка.

Дальнейший план лечения больных определяется гистологическим строением опухоли.

247.1. Морфологическое исследование.

Для морфологического исследования рекомендуется полностью расслоить опухоль поперечными разрезами. Дополнительно выполняются срезы с семенного канатика. 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 образцы семенного канатика на уровне резекции и отступив 1 см от яичка. Иммуногистохимическое исследование может включать определение цитокератина (обнаружение несеминомных элементов), плацентарной щелочной фосфатазы (обнаружение ВПК), CD31/фактора VIII (визуализация эндотелия сосудов), а также АФП и ХГ. ВПК может быть определена с помощью окраски гематоксилин-эозином, определения плацентарной щелочной фосфатазы или техники полутонких срезов.

Опухоль должна быть классифицирована в соответствии с классификацией ВОЗ. Категория «анапластическая семинома» в настоящее время не употребляется. В заключении патоморфолога должны быть отражены следующие показатели: локализация и размер опухоли, мультицентричность, распространение опухоли (rete testis, tunica albuginea, tunica vaginalis, придаток, семенной канатик, кожа мошонки), категория pT в соответствии с классификацией UICC, гистологический тип (ВОЗ-ICD-O), наличие или отсутствие ВПК, наличие или отсутствие инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды). Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение. Аналогично указывается присутствие клеток синцитиотрофобласта в семиноме и саркоматозные элементы в сперматоцитарной семиноме, как это рекомендовано ВОЗ. Морфологическое заключение крайне важно для правильного планирования лечения.

247.1.1. Патоморфологическое заключение:

локализация;

размер;

мультицентричность;

распространенность опухоли (например, вовлечение rete testis и т.д.);
категория pT (UICC);
гистологический тип (ВОЗ);
при семиноме: наличие клеток синфитиотрофобласта;
в многокомпонентных опухолях описывается каждый компонент;
наличие сосудистой инвазии;
наличие внутрипротоковой карциномы (ВПК) яичка.

247.2. Схемы лечения семиномы и несеминомных опухолей отличаются друг от друга. Подход к лечению определяется в первую очередь стадией процесса и прогнозом (таблица 90). Необходимо отметить, что 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.

Таблица 90

Хороший прогноз	Несеминомные опухоли: Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная. Отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы. Маркеры в пределах S1. 5-летняя выживаемость 92%.	Семинома: Любое первичное поражение при отсутствии внелегочных висцеральных метастазов. Нормальные показатели АФП, любые ХГГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 82%.
Промежуточный прогноз	Несеминомные опухоли: Первичная опухоль яичка или экстрагонадная забрюшинная. Отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы. Маркеры в пределах S2. 5-летняя выживаемость 80%.	Семинома: Любое первичное поражение при наличии внелегочных висцеральных метастазов. Нормальные показатели АФП, любые ХГГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 72%.
Плохой прогноз	Несеминомные опухоли: Первичное поражение средостения или внелегочные висцеральные метастазы, или маркеры S3. 5-летняя выживаемость 48%.	Семиномы: Прогноз при любой форме семиномы не рассматривается как плохой.

248. Диагностика и лечение внутрипротоковой карциномы (далее – ВПК/carcinoma in situ).

248.1. Биопсия яичка.

Внутрипротоковая карцинома является предраковым заболеванием. У пациентов с ВПК кумулятивный риск развития ГО яичка в течение 7 лет составляет 70%. У 5% больных с ГО яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется ВПК, обнаруживаемая с помощью открытой

биопсии в 99% случаев. В атрофичном яичке (объем <12 мл) в возрасте до 30 лет риск обнаружения ВПК составляет >34%. Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ВПК должна обсуждаться биопсия контралатерального яичка. Данная процедура выполняется одномоментно с орхофуникулэктомией. Биоптат для идентификации ВПК необходимо сохранять в растворе Stieve's и Bouin's (не в формалине!).

ВПК – внутрипротоковая карцинома.

248.2. Биопсия яичка у больных с внегонадной опухолью.

Приблизительно у трети больных с внегонадной (забрюшинной) опухолью в одном или обоих яичках при биопсии обнаруживается ВПК. Риск развития метахронной опухоли яичка у больного с внегонадной опухолью в течение последующих 10 лет составляет около 10% и выше при несеминомных опухолях и забрюшинной локализации по сравнению с семиномой (1,4%) либо первичной опухолью средостения (6,2%). Однако, принимая во внимание то, что все пациенты с внегонадной опухолью получают платиносодержащую химиотерапию, значительно снижающую частоту ВПК, рутинное выполнение двусторонней биопсии яичек не рекомендуется. Тем не менее, если у больного внегонадной опухолью с высоким риском ВПК биопсия все же планируется, ее рекомендуется выполнять до начала химиотерапии. При планировании биопсии после химиотерапии ее следует выполнять не ранее, чем через 6 мес. после завершения лечения.

248.3. ВПК контралатерального яичка или поражение единственного яичка после органосохраняющего лечения.

Существуют три основные лечебные опции – орхофуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение – которые должны быть обсуждены с каждым пациентом. Орхофуникулэктомия и лучевая терапия позволяют окончательно вылечить ВПК, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением ВПК и развитием опухоли яичка обычно долгий, для больных, желающих 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. С целью сохранения продукции тестостерона исследовалась возможность снижения суммарной дозы до <20Гр. Не ясно, привело ли это к желаемому результату, однако была отмечена несколько меньшая частота полных эрадикаций ВПК.

После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно повреждение функции клеток Лейдига. Аналогичный мониторинг применим и для пациентов после органосохраняющей операции. Всем больным со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.

248.4. Лечение ВПК у больных без явной опухоли яичка.

ВПК может быть обнаружена случайно при биопсии яичка по поводу неопухолевой патологии (бесплодие или внегонадная опухоль). При нормальном контралатеральном яичке орхофуникулэктомия является оптимальной, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности. В частности, это применимо для больных с опухолью яичка, развившемся в атрофичном яичке.

248.5. Лечение ВПК у больных, которым планируется проведение химиотерапии.

Если у больного с ВПК планируется проведение химиотерапии, 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 мес. от завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность «пропустить» их будет высока. Больным с персистирующей ВПК после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

249. Семинома (лучевая терапия семином).

249.1. I стадия

После орхифуникулэктомии проводится лучевая терапия. При облучении больных семиномой I стадии в зону лучевого воздействия включают парааортальные и паракавальные лимфатические узлы и подвздошные лимфатические узлы на стороне расположения опухоли. Обычно используют четыре встречных (передние и задние) или два L-образных поля. Верхняя граница зоны облучения находится на уровне T_{XI}, нижняя – по нижнему краю запирательного отверстия. В объем облучения включаются лимфатические узлы в области почечной ножки на одноименной стороне. Внутривенная урограмма важна для точного очерчивания такого поля.

Латеральные границы парааортального поля должны находиться на 1 см латеральнее поперечных отростков позвонков. Ширина полей – 8-10 см. 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 (рисунок 6). Суммарная очаговая доза – 20 Гр (РОД – 1,8-2 Гр). Блоками защищают головку бедра, контралатеральное яичко. Контралатеральное яичко должно быть защищено от рассеянного излучения свинцовой пластинкой толщиной 1 см.

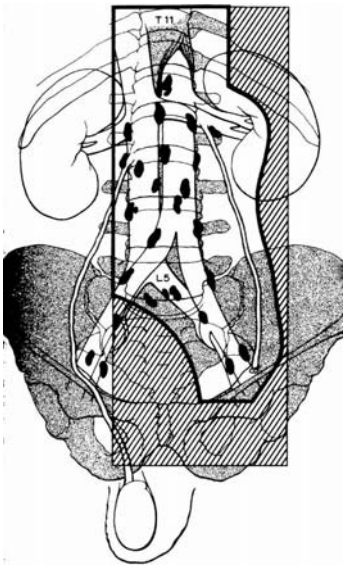


Рисунок 6. Схема полей облучения при поражении левого яичка (семинома I стадии)

Основанием для облучения паховой зоны (с одного переднего поля) являются следующие клинические ситуации:

наличие опухолевых клеток в зоне операции по ходу семенного канатика;

опухолевая инфильтрация общей влагалищной оболочки яичка и тканей мошонки;

орхифуникулэктомия выполнялась чрезмошоночным доступом;

в анамнезе у пациента было низведение яичка по поводу крипторхизма.

Профилактическое облучение средостения не показано.

Альтернативным подходом может быть наблюдение (выжидательная тактика), обычно ограниченное теми случаями, когда имеются противопоказания к лучевой терапии (опущение почки, язвенный колит и др.).

Другой альтернативой является адъювантная химиотерапия в виде одного курса карбоплатином AUC x 7. В большом рандомизированном исследовании MRC/EORTC проведено сравнение эффективности адъювантной лучевой терапии с монотерапией карбоплатином AUC=7. При среднем сроке наблюдения 4 года не было выявлено различий в частоте рецидивов заболевания, времени до прогрессирования и выживаемости. 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.

249.2. IIA и B стадии

Проводится лучевая терапия на те же области, что и при I стадии. При местно-распространенной опухоли с вовлечением мошонки или при использовании мошоночного разреза дополнительно облучается мошонка. При этом целесообразно использовать электронный пучок 6-12 МэВ. Доза лучевой терапии – 30 Гр плюс локально на пораженные зоны 6-10 Гр до СОД 36-40 Гр.

249.3. IIC – III стадии.

Лечение начинается с химиотерапии. Больным с хорошим прогнозом проводятся 3 курса полихимиотерапии по схеме BEP или 4 курса EP, больным с промежуточным прогнозом – 4 курса BEP.

В случае выявления устойчивости опухоли к лечению или получения неполного эффекта следует использовать схемы и методы, применяемые при лечении несеминомных опухолей яичка.

250. Несеминомные опухоли.

250.1. I стадия

Больные с низким риском рецидива заболевания (без сосудистой инвазии) могут наблюдаться, хотя стандартных рекомендаций по наблюдению пока не существует. При этом подходе 78-86% пациентам после орхифуникулэктомии не потребуется дальнейшее лечение. В случае прогрессирования заболевания назначение химиотерапии приводит к выздоровлению практически 100% больных. Если существуют обстоятельства, мешающие организации наблюдения (отдаленное местожительство, характерологические особенности пациента и др.), то рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе BEP. Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (далее – НСЗЛАЭ) является альтернативой первым двум вариантам при противопоказаниях к их проведению. При трансабдоминальной забрюшинной лимфаденэктомии (далее – ТЗЛАЭ) единым блоком удаляют клетчатку с лимфатическими узлами вдоль аорты и нижней полой вены от почечных сосудов до наружных подвздошных артерий. Нервосберегающая лимфаденэктомия представляет собой модифицированную операцию, включающую нисходящую технику удаления ретроперитонеальных тканей с выделением эфферентных симпатических нервных волокон. Данная техника операции была предложена прежде всего с целью сохранения у пациента нормальной эякуляции. При выполнении любой ТЗЛАЭ пациент должен быть предупрежден о таком осложнении, как ретроградная эякуляция.

Если после ТЗЛАЭ не обнаружено метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и уровень маркеров в норме, проводится наблюдение. При наличии сосудистой инвазии в первичной опухоли проводится 2 курса химиотерапии (BEP).

250.2. IIA и B стадии.

Стандартным подходом является орхфуникулоэктомия с трансабдоминальной забрюшинной лимфаденэктомией. При выявлении метастазов в рамках pN1 (IIA стадия) и нормализацией маркеров после операции (в соответствии с периодом полувыведения) возможно наблюдение (каждые 6 недель) с определением опухолевых маркеров. Безрецидивная выживаемость в такой ситуации составляет 85-90%. В тех случаях, когда поражение забрюшинных узлов определяется как pN2, проводится 2 курса химиотерапии по схеме BEP. Больным, у которых осталась резидуальная опухоль после забрюшинной лимфаденэктомии, проводится 3 курса ПХТ по схеме BEP.

При наличии остаточных опухолевых образований, резистентных к химиотерапии, обязательна попытка хирургического лечения.

250.3. IIC-III стадии

После орхифуникулэктомии проводятся 3 курса BEP (или 4 EP) больным с благоприятным прогнозом, 4 курса BEP больным с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Забрюшинная лимфаденэктомия выполняется при наличии резидуальной опухоли в забрюшинных лимфатических узлах. При возможности удаляются оставшиеся отдаленные метастазы.

Лечение рецидивов у больных, ранее получавших химиотерапию, проводится с включением в цисплатинсодержащие схемы ифосфамида и винбластина.

251. Лечение больных распространенными опухолями.

Стандартным лечением больных с «хорошим» прогнозом по критериям IGCCCG являются 3 курса химиотерапии по программе BEP. При противопоказаниях к применению блеомицина возможно применение 4 курсов EP. По эффективности 5-дневный «классический» BEP (этопозид 100 мг/м² и цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни) равнозначен 3-дневному (этопозид 165 мг/м² 1-3 дни и цисплатин 50 мг/м² 1, 2 дни). Однако 4 курса 3-дневного BEP обладают большей отсроченной токсичностью, включая ототоксичность, периферическую нейропатию и синдром Рейно. Поэтому 4 курса «классического» 5-дневного BEP остаются стандартным лечением больных с «промежуточным» и «неблагоприятным» прогнозом.

Очередной курс химиотерапии должен начинаться на 22-й день без редукций доз. Отложить его начало можно не более чем на 3 дня при сохраняющейся лихорадке, нейтропении <500/мкл или тромбоцитопении <100.000/мкл к первому дню очередного курса. Обычно не возникает необходимости в профилактическом применении ростовых факторов, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего (далее – Г-КСФ). Но если после предыдущего курса имели место серьезное инфекционное осложнение или необходимость в редукции доз из-за нейтропении, показано профилактическое применение Г-КСФ.

Для больных «неблагоприятной» прогностической группы 4 курса BEP также являются стандартным лечением. 4 курса VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин) по эффективности равны BEP, но обладают большей острой миелотоксичностью и поэтому не могут рекомендоваться в качестве стандартной терапии. В анализе IGCCCG 5-летняя безрецидивная и общая выживаемости составили 41% и 48% соответственно. Для отдельных пациентов, желающих избежать легочной блеоциновой токсичности (из-за уже существующего пневмосклероза или особенностей профессии), альтернативой BEP является режим VIP. Больным в исходно неудовлетворительном общем состоянии (статус Карновского < 50%), с обширным поражением печени, легких или ЦНС возможно назначение укороченного первого курса химиотерапии (например, 2-3 дня цисплатин/этопозид), а после улучшения состояния проведение лечения в полных дозах.

До сих пор не показано, что высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками в качестве первой линии улучшает выживаемость. Поэтому она не должна применяться вне рамок проспективных клинических исследований. Для достижения наилучших результатов лечения при «неблагоприятном» прогнозе пациенты должны переводиться в специализированные центры с немедленным началом терапии.

При сохраняющихся повышенными на невысоком уровне опухолевых маркерах после четырех курсов BEP или VIP показано частое наблюдение. Вся резидуальная опухоль должна быть, по возможности, удалена. Начало химиотерапии возможно лишь в случае однозначного роста уровня маркеров.

Мониторинг маркеров обязателен перед каждым курсом терапии. Радиологическая оценка эффекта производится после завершения первой линии химиотерапии. У больных с медленным снижением уровня опухолевых маркеров или клиническими признаками прогрессирования радиологическое обследование проводится раньше. Если прогрессирование опухоли не вызывает сомнения, то необходима ранняя модификация первой линии. Прогрессирование с ростом уровня маркеров на фоне первой линии химиотерапии требует немедленного начала химиотерапии рецидива. Следует помнить, что пациенты с маркерным прогрессированием на протяжении или в течение 4 недель после завершения цисплатинсодержащей химиотерапии имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Если на фоне снижающихся опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то, чаще всего, это является проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы». В данной ситуации показано завершение всего запланированного объема химиотерапии с последующим удалением

резидуальной опухоли. Лишь в случае быстрого роста опухоли возможно немедленное выполнение операции до завершения индукционной химиотерапии.

После окончания химиотерапии первой линии удаление остаточной опухоли показано также пациентам с сохраняющимися повышенными на невысоком уровне опухолевыми маркерами. Химиотерапия рецидива необходима при росте уровня маркеров после первой линии терапии.

252. Удаление резидуальной опухоли.

252.1. Семинома.

У больных семиномой резидуальная опухоль после химио- или лучевой терапии не требует удаления независимо от размеров. При этом необходимы частые обследования с определением маркеров. При росте резидуальной опухоли после первой линии химиотерапии показано морфологическое подтверждение диагноза семиномы с последующим началом химиотерапии второй линии.

252.2. Несеминомные опухоли.

Больные, достигшие полного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и остаточные метастазы >1 см) по завершении химиотерапии, в оперативном лечении не нуждаются. Если же маркеры нормализовались, и размеры резидуальной опухоли превышают 1 см, то последняя должна быть оперативно удалена. Морфологически в резецированной опухоли приблизительно в 35%, 50% и 15% случаях обнаруживается соответственно некроз, зрелая тератома и злокачественная опухоль. После химиотерапии рецидива шанс обнаружения злокачественной опухоли повышается. По возможности удаляются все остающиеся проявления болезни. У больных 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 очагов вне забрюшинного пространства и легких рассматривается индивидуально с учетом того, что различия в морфологии очагов из разных анатомических областей имеют место у 35-50% пациентов. Если в резецированной на первом этапе резидуальной опухоли обнаруживается лишь некроз, то возможно как наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в специализированных центрах.

252.3. Консолидирующая химиотерапия после циторедуктивных вмешательств.

При наличии в удаленной резидуальной опухоли лишь некроза или зрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При обнаружении злокачественной опухоли или незрелой тератомы роль консолидирующей

химиотерапии окончательно не определена. В случае сомнительной радикальности вмешательства или при наличии >10% злокачественных клеток возможно проведение консолидирующей химиотерапии (2 курса индукционной или альтернативной химиотерапии – 2 ЕР или 2 VIP соответственно).

У больных с резецированной жизнеспособной опухолью после второй или третьей линий химиотерапии прогноз значительно хуже. Адъювантная химиотерапия не улучшает выживаемость у таких больных и поэтому не показана.

253. Химиотерапия рецидивов.

Прогностическими факторами при рецидиве/прогрессировании заболевания являются локализация и морфология первичной опухоли, достигнутый на первой линии терапии эффект, длительность предшествующей ремиссии и уровни АФП и ХГ на момент рецидива.

253.1. Семинома.

При рецидиве заболевания 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 ВЕР, то проведение цисплатин-содержащей химиотерапии второй линии приводит к длительной выживаемости у 50% больных. Режимами выбора в данной ситуации являются 4 курса PEI или VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин), VeIP (винбластин, ифосфамид и цисплатин) или TIP (паклитаксел, ифосфамид и цисплатин). Пациенты с рецидивами семиномы должны получать лечение в специализированных центрах, участвуя в проспективных рандомизированных исследованиях.

253.2. Несеминомные опухоли.

Больные с рецидивом заболевания после одной орхофуникулэктомии имеют длительную выживаемость >90% и должны получать химиотерапию на основе цисплатина, как это принято при распространенных несеминомных опухолях. При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии показано проведение 4 курсов по программе PEI (VIP), VeIP или TIP. Режим TIP представляется перспективным, так как паклитаксел показал активность как в монотерапии, так и в комбинации с ифосфамидом и цисплатином. Химиотерапия рецидива в стандартных дозах излечивает 15-40% пациентов в зависимости от факторов риска.

В силу присутствия неблагоприятных прогностических факторов результаты химиотерапии второй линии, в целом, остаются неудовлетворительными. Поэтому все пациенты с рецидивами должны включаться в текущие многоцентровые исследования и получать терапию в специализированных центрах. В качестве третьей линии химиотерапии

возможно применение следующих режимов химиотерапии: паклитаксел-гемцитабин, гемцитабин-оксалиплатин или паклитаксел-гемцитабин-цисплатин, желательно в рамках клинических исследований.

254. Хирургия рецидивов.

Резидуальная опухоль после химиотерапии рецидива должна быть резецирована в течение 4-6 недель после нормализации маркеров или персистенции маркеров на невысоком уровне. Лишь при прогрессировании заболевания после химиотерапии рецидива и отсутствии других вариантов лекарственной терапии возможна попытка оперативного лечения при условии возможности безопасного радикального удаления всех проявлений болезни. Этот подход позволяет достичь длительной выживаемости у 25% больных, в частности при поздних рецидивах, умеренно повышенном уровне АФП и локализованной (в основном, забрюшинной) опухоли. При быстром прогрессировании болезни со стремительно растущим уровнем ХГ хирургия рецидива бессмысленна.

255. Поздние рецидивы (≥2 лет после окончания первой линии терапии).

При технической возможности пациенты с поздним рецидивом и отрицательными опухолевыми маркерами должны подвергаться оперативному лечению с целью радикального удаления зрелой тератомы или вторичной негерминогенной опухоли. Так как чувствительность поздних рецидивов к химиотерапии мала, при небольших и резектабельных очагах даже в случае повышенных маркеров показано выполнение операции.

Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, выполняется биопсия, по результатам которой начинается химиотерапии рецидива. При ответе опухоли на химиотерапию всегда должен быть рассмотрен вопрос о повторной циторедуктивной операции.

При исчерпанности возможностей химиотерапии при нерезектабельной, но локализованной опухоли возможно назначение лучевой терапии.

256. Схемы комбинированной химиотерапии, наиболее часто используемые при лечении больных с герминогенными опухолями яичка.

256.1. 1-я линия химиотерапии.

256.1.1. BEP:

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

Этопозид 100 мг/м^2 /день внутривенная инфузия в течение 30-60 мин, 1-5-й дни.

Блеомицин 30 мг внутривенно в течение 10-15 мин, 2-й, 9-й и 16-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

256.1.2. EP:

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

Этопозид 100 мг/м^2/день внутривенная инфузия в течение 30-60 мин, 1-5-й дни.

Очередной курс начинается на 22-й день.

256.2. 2-я линия химиотерапии.

256.2.1. VIP:

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

Ифосфамид 1,2 г/м^2/день в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1-5-й дни.

Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 1-5-й дни.)

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

Очередной курс начинается на 22-й день.

256.2.2. VeIP:

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

Ифосфамид 1,2 г/м^2/день внутривенно в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 1-5-й дни.

Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 1-5-й дни.

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

Очередной курс начинается на 22-й день.

256.2.3. TIP:

Паклитаксел 250 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день.

Ифосфамид 1,2 г/м^2/день в течение 60 мин с пред- и постгидратацией, 2-6-й дни.

Месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м^2 внутривенно струйно каждые 8 часов в 2-6-й дни.)

Цисплатин 20 мг/м^2/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 2-6-й дни.

Обязательно введение гемопоэтического колониестимулирующего фактора через 24 часа после окончания введения цитостатиков до отстройки кроветворения: кол-во нейтрофилов > 1000/мл^3.

257. Заместительная гормональная терапия.

У больных с двусторонней орхифуникулэктомией пожизненно должна проводиться заместительная терапия тестостероном. После односторонней орхифуникулэктомии показанием к назначению препаратов тестостерона является его низкий уровень в сыворотке и соответствующие клинические симптомы.

258. 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.

259. Наблюдение, сроки и объем обследования (таблицы 91-97).

Таблица 91

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 92

Режим наблюдения после ТЗЛАЭ или химиотерапии 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 [1]
Опухолевые маркеры	Шесть раз	Три раза	Дважды в год	Один раз в год [1]

Рентгенография грудной клетки	Шесть раз	Три раза	Дважды в год	Один раз в год [1]
КТ брюшной полости	Дважды	Один раз	По показаниям[2]	По показаниям
УЗИ ОБП	Дважды [1,3]	Дважды [1,3]	Дважды в год	Один раз в год

[1] при возможности;
[2] после адъювантной химиотерапии;
[3] чередующееся с КТ ОБП.

Таблица 93

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[1]	Один раз[1]	Один раз	По показаниям

[1]чередующееся с КТ брюшной полости.

Таблица 94

Наблюдение больных семиномой I стадии при выжидательной тактике и адъювантной 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	[а]	[а]	Дважды в год[б]	Один раз[б]	По показаниям

[а] не требуется;
[б] чередование с КТ брюшной полости.

Таблица 95

Наблюдение при несеминомных опухолях яичка в стадии IIA-IIB после ТЗЛАЭ и химиотерапии либо только химиотерапии

Процедура	Год					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	В последующем
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 [а, б]	Исходное, затем по показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
УЗИ ОБП	Дважды в год	Дважды в год	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

[а] после ТЗЛАЭ выполняется исходная КТ, затем исследование повторяется, если имеются клинические показания;

[б] после первичной химиотерапии забрюшинное пространство должно быть исследовано с помощью КТ как минимум 2 раза в течение 1 года.

Таблица 96

Наблюдение при семиноме в стадии llA-llB 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	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ грудной клетки[2]	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	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 97

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 [1,2]	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ грудной клетки[2,3]	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ головного мозга[4]	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

[1] КТ брюшной полости должна выполняться как минимум раз в год, если тератома обнаружена в забрюшинном пространстве;

[2] 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;

[3] КТ грудной клетки показана при патологии, обнаруженной при рентгенографии грудной клетки и после резекции легкого;

[4] 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 с 1044 случаев в 1996 году до 1517 в 2005 (в 1,45 раза). Из вновь выявленных случаев заболевания раком этой локализации в 2005 году 904 пришлось на мужское население, 613 – на женское, первая стадия заболевания была установлена у 554 пациентов (36,5%), у 256 (16,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком почки для всего населения республики составил 15,5‰, для мужчин – 19,7‰, женщин – 11,8‰, Стандартизованные показатели заболеваемости – 10,7‰, 15,4‰, 7,5‰ соответственно. В течение года умер 571 больной раком почки (377 мужчин и 194 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 5,8‰, 8,2‰ – у мужчин и 3,7‰, – у женщин, а стандартизованный – 3,6‰, 6,4‰, 1,8‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 25,1%, у мужчин – 29,5%, у женщин – 18,9%. Соотношение смертности и заболеваемости раком почки выглядело следующим образом: 0,38 – среди всего населения, 0,42 – у мужчин, 0,32 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 8262 больных (4257 мужчин и 4005 женщин). Болезненность в целом по республике составила 84,3‰, 92,9‰ – у мужчин и 76,8‰ – у женщин.

260. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002.).

260.1. 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 4см или меньше.

T1b – опухоль больше 4см, меньше 7 см.

T2 – опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

T3 – опухоль распространяется в крупные вены или надпочечник либо околопочечные ткани, но в пределах фасции Героты:

T3a – опухоль распространяется на надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Героты.

T3b – массивное распространение опухоли в почечную(-ые) или полую вены, ниже диафрагмы.

T3c – массивное распространение опухоли в полую вену, выше диафрагмы.

T4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты.

260.2. 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.

260.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

260.4. Патогистологическая классификация pTNM.

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

pN0 – гистологическое исследование материала после регионарной лимфаденэктомии должно обычно включать 8 или более лимфатических узлов. Если при гистологическом исследовании лимфатические узлы без метастазов, но число их меньше 8, то они классифицируются как pN0.

260.5. Группировка по клиническим стадиям (таблица 98).

Таблица 98

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-2	N1	M0
	T3a	N0-1	M0
	T3b	N0-1	M0
	T3c	N0-1	M0
IV	T4	N0-1	M0
	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

260.6. Резюме (таблица 99).

Таблица 99

Почка	
T1	≤ 7 см; ограничена почкой
T1a	≤ 4 см
T1b	> 4 см
T2	> 7см; ограничена почкой
T3	Надпочечник или распространение на околопочечные ткани или крупные вены
T3a	Надпочечник или распространение на околопочечные ткани
T3b	Почечная вена(ы), нижняя полая ниже диафрагмы
T3c	Нижняя полая выше диафрагмы
T4	За пределы фасции Героты
N1	Один лимфатический узел
N2	Более одного лимфатического узла

261. Гистологическая классификация.

светлоклеточный (типичный) рак почки;

папиллярный рак почки;

хромофобный рак почки;

рак типа эпителия собирательных канальцев (или протоков Беллини);

неклассифицируемый рак почки.

262. 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.

263. 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.

264. Диагностические мероприятия.

264.1. Обязательный объем обследования.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Экскреторная внутривенная урография.

Рентгенологическое исследование легких.

ЭКГ.

Общий анализ крови.

Общий анализ мочи.

Биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Na, Ca, Cl).

Группа крови, резус-фактор.

Сероreакция на сифилис.

Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) - на этапе предоперационной подготовки.

264.2. Из дополнительных методов обследования по показаниям выполняются ангиография, нижняя венокавография, остеосцинтиграфия, анализ крови на кислую и щелочную фосфатазы.

265. Общие принципы лечения.

Стандартом в лечении рака почки является 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 выполняется резекция окружающих органов в случае распространения на них опухоли.

При выполнении 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 sT3-T4 выполняется независимо от локализации опухоли в почке. При опухолях sT1-2 адреналэктомия производится, когда имеются подозрения на метастазирование в надпочечник по данным УЗИ и КТ.

Лимфодиссекция в полном объеме выполняется при опухолях sT3-T4. 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 лимфодиссекция включает удаление латероаортальных, преаортальных, ретроаортальных и интераортокавальных лимфоузлов от диафрагмы до бифуркации аорты. При опухолях sT1-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 удаляются латероаортальные и преаортальные лимфоузлы от диафрагмы до бифуркации аорты. При распространении опухолевого тромба в просвет почечной или нижней полой вены выполняется удаление тромба. 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.

В случае распространения опухоли на окружающие органы и ткани производятся комбинированнные операции с резекцией пораженных органов и тканей с интраоперационным исследованием краев отсечения.

265.1. Резекция почки при почечно-клеточном раке. Абсолютными показаниями для резекции почки являются:

отсутствие контралатеральной почки;

рак обеих почек;

почечная недостаточность, связанная с нарушением функции

контралатеральной почки.

Показанием для резекции почки является опухоль, не превышающая 4 см в наибольшем измерении. При резекции почки выполняется факультативная лимфодиссекция, т.е. удаляются лимфоузлы с подозрением на метастатическое поражение по данным УЗИ и КТ.

265.2. Лечение больных раком почки с отдаленными метастазами. У 10-15% больных раком почки при первичном обращении определяются отдаленные метастазы. В настоящее время не существует стандартов в лечении больных с множественными отдаленными метастазами рака почки. Для лечения метастатического почечно-клеточного рака могут применяться следующие методы:

265.2.1. У первичных больных раком почки с отдаленными метастазами на первом этапе лечения выполняется радикальная или расширенная операция с обязательным удалением метастазов при наличии технических возможностей. При наличии множественных метастазов в послеоперационном периоде проводятся сеансы общей гипертермии с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м^2 на фоне введения интерферона-альфа. Интерферон-альфа вводится внутримышечно в дозе 3 млн МЕ/м^2 в 1-й, 2-, 3-, 5-, 6-, 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 лечения интерферон-альфа вводится за один час до начала гипертермии. Сеансы гипертермии повторяются через 1,5-2 месяца до полной регрессии метастазов или прогрессирования. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 500 мг/м^2.

265.2.2. При выявлении отдаленных метастазов у больных раком почки после радикальной операции необходимо стремиться к их хирургическому удалению при наличии технических возможностей.

265.2.3. В случае определения множественных метастазов у больных раком почки после радикальной операции проводятся сеансы общей гипертермии с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м^2 на фоне введения интерферона-альфа. Сеансы гипертермии повторяются через 1,5-2 месяца до полной регрессии метастазов или прогрессирования. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 500 мг/м^2. При частичной регрессии метастазов в случае появления технических возможностей производится их хирургическое удаление.

265.2.4. Кроме общей гипертермии альтернативным методом лечения метастатического рака почки может быть иммунотерапия, которая начинается после выполнения радикальной или расширенной нефрэктомии.

Для монотерапии применяются рекомбинантные интерлейкины и интерфероны.

265.2.4. Рекомендуемые варианты иммунотерапии:

265.2.4.1. Интерферон-альфа 5-10 млн МЕ/м^2 подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии метастазов. Оценка эффекта каждые 3 месяца.

265.2.4.2. Интерлейкин-2 (перед каждым введением прием внутрь парацетамола 500-650 мг):

индукционная фаза: неделя 1 и 6-я по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером 1-5 дни;

неделя 2, 3, 4, 7, 8, 9-я 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером 1, 2 дни;

9 000 000 МЕ подкожно вечером 3, 4, 5 дни;

неделя 5 – перерыв.

поддерживающая фаза (через 2 недели после индукционной фазы):

неделя 1-я по 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером 1-5 дни;

неделя 2-4-я 9 000 000 МЕ подкожно утром и вечером 1,2 дни;

9 000 000 МЕ подкожно вечером 3, 4, 5 дни;

поддерживающую фазу повторяют через 3 недели (максимум 7 курсов).

265.2.4.3. Интерлейкин-2 72 000 МЕ/кг внутривенно струйно каждые 8 часов ежедневно, максимум 15 доз. Интервал между курсами 7-10 дней. Обязательна оценка эффекта после 2-го курса, при стабилизации или регрессия опухоли проводится 3-6-й курсы. 7-й и 8-й курсы проводят только при наличии регрессии опухоли.

265.3. Дополнительные способы лечения метастатического рака почки. В случаях невозможности выполнить нефрэктомию у первичных больных с отдаленными метастазами при развитии гематурии применяется эмболизация почечной артерии с гемостатической целью.

При метастазах в костях скелета с целью снятия болевого синдрома применяется лучевая терапия крупными фракциями по 5 Гр до СОД 35 Гр.

266. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующие до 5 лет – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

рентгеноскопия (-графия) 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 и составляет около 25% всех папиллярных опухолей верхних мочевых путей. В проксимальном отделе мочеточника локализуется 15% новообразований, такая же частота поражения средней трети и 70% опухолей обнаруживается в дистальном участке. Пик заболеваемости приходится на возраст 50-70 лет, причем мужчины болеют в 3 раза чаще.

Последние три года в Беларуси раком почечной лоханки заболевают 20-30 человек в год. В 2005 году в республике зарегистрирован 31 новый случай заболевания раком почечной лоханки: 19 – среди мужчин и 12 – среди женщин. Из вновь выявленных больных у 6 пациентов (19,4%) была установлена I стадия заболевания, у 7 (22,6%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил 0,3‰, для мужчин – 0,4‰, для женщин – 0,2‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 0,2‰, 0,3‰, 0,1‰ соответственно. В течение года умерло 13 больных (8 мужчин и 5 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,1‰, 0,2‰ – у мужчин и 0,1‰ – у женщин, а стандартизованный для всех групп населения (мужчины, женщины, оба пола) был равен 0,1‰. Одногодичная летальность для всего населения была 42,9%, у мужчин – 31,3%, у женщин – 80,0%. Соотношение смертности и заболеваемости раком почечной лоханки для всех групп населения (мужчины, женщины, оба пола) равно 0,42. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 78 больных (56 мужчин и 22 женщины). Болезненность в целом по республике составила 0,8‰, 1,2‰ – у мужчин и 0,4‰ – у женщин.

Последние три года в Беларуси раком мочеточника заболевало 14 - 18 человек в год. В 2005 году в республике зарегистрировано 18 новых случаев этого заболевания: 14 – среди мужчин и 4 – среди женщин. Из вновь выявленных больных у 4 пациентов (22,2%) была установлена I стадия заболевания, у 7 (38,9%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком мочеточника для всего населения республики составил 0,2‰, для мужчин – 0,3‰, для женщин – 0,1‰, Стандартизованный показатель заболеваемости в целом по республике был равен 0,1‰, у мужчин – 0,2‰, у женщин – менее 0,1‰, В течение года умерло 6 больных (4 мужчины и 2 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил 0,1‰ в целом по республике и у мужчин, менее 0,1‰ – у женщин. Соотношение

смертности и заболеваемости раком мочеточника выглядело следующим образом: 0,33 – среди всего населения, 0,29 – у мужчин, 0,50 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 56 больных (40 мужчин и 16 женщин). Болезненность составила в целом по республике – 0,6‰, 0,9‰ – у мужчин и 0,3‰ – у женщин.

267. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002 г.)

267.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Ta – папиллярная неинвазивная карцинома;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой;

T3 – (почечная лоханка) опухоль распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки;

T3 – (мочеточник) опухоль распространяется на околомочеточниковую жировую клетчатку;

T4 – опухоль распространяется на прилежащие органы или, поражая почку, в жировую капсулу почки.

267.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для лоханки правой почки и правого мочеточника являются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг нижней полой вены от диафрагмы до слияния общих подвздошных вен, подвздошные (общие, наружные, внутренние) и внутритазовые лимфоузлы на стороне поражения. Для лоханки левой почки и левого мочеточника регионарными лимфоузлами считаются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг аорты от диафрагмы до бифуркации, подвздошные (общие, наружные, внутренние) и внутритазовые на стороне поражения.

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.

267.3. M – отдаленные метастазы.

Mx – недостаточно данных для оценки отдаленного метастазирования.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – одиночный или множественные отдаленные метастазы.

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

267.4. Группировка по стадиям (таблица 100).

Таблица 100

0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1-3	M0
	Любая T	Любая N	M1

267.5. Резюме (таблица 101).

Таблица 101

Почечная лоханка, мочеточник	
Ta	папиллярная неинвазивная карцинома
Tis	преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	субэпителиальная соединительная ткань
T2	мышечный слой
T3 (почечная лоханка)	окололоханочная жировая клетчатка или паренхима почки
T3 (мочеточник)	околомочеточниковая жировая клетчатка
T4	прилежащие органы или жировая капсула почки при ее поражении
N1	один лимфатический узел ≤ 2 см
N2	один лимфатический узел от 2 см до 5 см или множественные лимфатические узлы ≤ 5 см
N3	> 5 см

268. Гистологическая классификация.

Переходноклеточный рак

Плоскоклеточный рак

Аденокарцинома

Инвертированная папиллома

269. Гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки

G4 – недифференцированный рак

270. Диагностические мероприятия.

270.1. Обязательный объем обследования:

Экскреторная урография.

УЗИ органов брюшной полости, малого таза.

Компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза.

Цистоуретеропиелоскопия с биопсией.

Рентгенография органов грудной клетки.

Общий анализ крови.

Общий анализ мочи.

Биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты (K, Na, Ca, Cl).

Группа крови, резус–фактор.

Сероreакция на сифилис.

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

ЭКГ.

270.2. Из дополнительных методов обследования могут использоваться ретроградная уретеропиелография, остеосцинтиграфия.

271. Общие принципы лечения.

271.1. Радикальное хирургическое лечение.

Выполнение нефруретерэктомии с резекцией устья мочевого пузыря является стандартом хирургического лечения. Операция может выполняться из срединного лапаротомного доступа. Единым блоком удаляется почка с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями, мочеточник и стенка мочевого пузыря вокруг устья на стороне поражения. Адреналэктомия на стороне поражения выполняется в случае подозрения на метастазирование в надпочечник по данным УЗИ и КТ. Лимфодиссекция при правосторонних опухолях включает удаление латерокавальных, прекавальных, ретрокавальных и интераортокавальных лимфоузлов от диафрагмы до слияния общих подвздошных вен и далее вокруг ипсилатеральных общих, наружных подвздошных сосудов и из запирательной ямки. При левосторонних опухолях лимфодиссекция включает удаление латероаортальных, преаортальных, ретроаортальных и интераортокавальных лимфоузлов от диафрагмы до бифуркации аорты и далее вокруг ипсилатеральных общих, наружных подвздошных сосудов и из запирательной ямки. При опухолях sT1–T2 расширенная лимфодиссекция является методом выбора, возможна ограниченная лимфодиссекция, отличающаяся от стандартной отсутствием необходимости удаления интераортокавальных лимфоузлов. Резекция

стенки мочевого пузыря производится изнутри с ревизией и удалением экстравезикальной дистальной части мочеточника. Передняя цистотомия позволяет визуально ревизировать треугольник Льето, контралатеральное устье и другие отделы мочевого пузыря. Резекция стенки мочевого пузыря выполняется на расстоянии не менее 1,5 см. от устья. При наличии опухолей в мочевом пузыре выполняется резекция мочевого пузыря, ТУР либо цистэктомия при невозможности радикальной резекции. В случае поражения мочевого пузыря тазовые лимфоузлы удаляются с обеих сторон. В случае, если рак лоханки выявлен при гистологическом исследовании удаленной почки по поводу рака почки, уререрэктомия и резекция мочевого пузыря с тазовой лимфодиссекцией должны быть выполнены вторым этапом.

271.2. Органосохраняющее хирургическое лечение.

При единичной опухоли нижней трети мочеточника Ta–T1 G1 выполняется резекция мочеточника с уретеронеоцистоанастомозом. У пациентов с единственной почкой, двухсторонним поражением, снижением функции почек проводится органосохраняющее лечение, включающее удаление опухоли уретероскопически или через нефростому с помощью резектоскопа или лазера.

271.3. Химиотерапия.

Полихимиотерапия применяется у больных метастатическим раком лоханки и мочеточника. Применяются схемы полихимиотерапии на основе цисплатина, аналогичные таковым при раке мочевого пузыря.

271.3.1. M–VAC:

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

Винбластин 3 мг/м^2 внутривенно струйно 2–й, 15–й и 22–й дни.

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

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

Повторные курсы через 1–2 недели.

Могут использоваться другие схемы полихимиотерапии.

271.3.2. CMV:

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

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

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

Повторные курсы через 3 недели.

271.3.3. PC:

Паклитаксел 150–225 мг/м2, внутривенная 3–х часовая инфузия в 1–й день.

Карбоплатин AUC 5 или 6 внутривенно в течение 15–30 мин (после паклитаксела) в 1–й день.

Повторные курсы через 3 недели.

271.4. Внутрипузырная химио/иммунотерапия.

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.

271.5. Прогноз.

Прогноз при раке почечной лоханки и мочеточника относительно неблагоприятный и зависит от целого ряда факторов: категории Т, гистологической структуры, степени злокачественности опухолевых клеток, инвазии опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, наличия регионарных и отдаленных метастазов, локализации опухоли (опухоль лоханки является негативным прогностическим фактором), объема хирургического вмешательства (радиальная или органосохраняющая операция).

272. 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.

272.1. Поверхностные опухоли (Та – Т1).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

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

Рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография и остеосцинтиграфия при наличии клинических проявлений.

272.2. Инвазивные опухоли (Т≥2).

Цитология мочи – через 3 месяца, затем ежегодно.

Цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно.

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

Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза (либо компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза) каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно.

Остеосцинтиграфия при наличии клинических проявлений.

272.3. Органосохраняющее лечение.

Внутривенная урография через 3, 6 месяцев и затем ежегодно.

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

Цистоскопия, уретероскопия, цитология мочи (в том числе цитология мочи из верхних мочевых путей) через 3, 12 месяцев и затем ежегодно).

При наличии рака in situ цистоскопия, уретероскопия, цитология мочи (в том числе цитология мочи из верхних мочевых путей) каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно).

Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза (либо компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза) и остеосцинтиграфия при наличии клинических проявлений или после удаления инвазивной (T≥2) опухоли.

ГЛАВА 34
РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (С67)

Последние десять лет в Беларуси ежегодно раком мочевого пузыря заболевало 990–1050 человек. В 2005 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 1055 новых случаев заболевания раком мочевого пузыря: 867 – среди мужчин и 188 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 504 пациентов (47,8%) была установлена I стадия заболевания, у 335 (31,8%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком этой локализации для всего населения республики составил 10,8‰, для мужчин – 18,9‰, для женщин – 3,6‰, Стандартизованные показатели заболеваемости – 6,3‰, 14,1‰, 1,7‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 474 больных раком мочевого пузыря (405 мужчин и 69 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом – 4,8‰, 8,8‰ – у мужчин и 1,3‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,6‰, 6,5‰, 0,5‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 23,0%, у мужчин – 23,1%, у женщин – 22,5%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,45 – среди всего населения, 0,47 – у мужчин, 0,37 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5874 больных раком данной локализации (4689 мужчин и 1185 женщин). Болезненность в целом по республике составила 59,9‰, 102,3‰ – у мужчин и 22,7‰ – у женщин.

273. Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, 2004).

273.1. Уротелиальные (переходноклеточные) опухоли.

273.1.1. Доброкачественные опухоли:

уротелиальная папиллома;

инвертированная папиллома.

273.1.2. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом.

273.1.3. Злокачественные папиллярные опухоли:

папиллярная карцинома, low grade;

папиллярная карцинома, high grade;

папиллярная карцинома с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой.

273.1.4. Злокачественные непапиллярные опухоли:

273.1.4.1. плоская карцинома in situ;

273.1.4.2. инвазивная карцинома;

273.1.4.3. варианты инвазивной карциномы:

гнездный тип;

микротубулярный тип;
микрокистозный тип;
инвертированный тип;
с плоскоклеточной дифференцировкой;
с железистой дифференцировкой;
микропапиллярный тип;
саркоматоидный рак;
светлоклеточный уротелиальный рак;
плазмоцитоидный рак;
с синцитиотрофобластами;
с необычной стромальной реакцией (псевдосаркоматозная строма, стромальная костная или хрящевая метаплазия, остеокластоподобные гигантские клетки, с выраженной лимфоидной инфильтрацией).

273.2. Плоскоклеточный рак:
обычный тип;
варианты (веррукозный, базалоидный, с саркоматоидными чертами).

273.3. Аденокарцинома (исходящая из слизистой мочевого пузыря, урахуса, сочетающаяся с экстрофией):
обычный интестинальный тип; муцинозная (включая коллоидную);
перстневидноклеточная; светлоклеточная;
гепатоидная;
сочетание вышеуказанных типов;
аденокарцинома, иначе не обозначенная.

273.4. Опухоли смешанного клеточного строения

273.5. Недифференцированный рак:
мелкоклеточный рак;
крупноклеточный нейроэндокринный рак;
лимфоэпителиомоподобный рак;
гигантоклеточный рак;
недифференцированный рак, иначе не обозначенный.

273.6. Метастатический рак

274. Гистологическая дифференцировка (таблица 102).

Таблица 102

Определение степени дифференцировки в соответствии с классификацией ВОЗ, 1973	Гистологическая градация неинвазивных папиллярных опухолей (ВОЗ, 2004)
Переходноклеточная папиллома Grade 1: высокая степень дифференцировки. Grade 2: умеренная степень дифференцировки. Grade 3: низкая степень дифференцировки.	Уротелиальная папиллома Папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом (далее – ПОНЗП). Папиллярная карцинома, low grade. Папиллярная карцинома, high grade.

275. Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002.).

275.1. T – первичная опухоль.

Для определения множественных опухолей к категории T добавляется индекс m. Для определения сочетания рака in situ с любой категорией T добавляется аббревиатура is.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – признаки первичной опухоли отсутствуют.

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома.

Tis – 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.

T4 – опухоль распространяется на другие окружающие органы: предстательную железу, влагалище, матку, стенку таза, брюшную стенку.

T4a – опухоль распространяется на простату, матку или влагалище.

T4b – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

Примечание. Если при гистологическом исследовании не подтверждается инвазия мышцы, то считается, что опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань.

275.2. N – регионарные лимфоузлы.

Регионарными для мочевого пузыря являются лимфоузлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных сосудов.

NX – определить состояние лимфатических узлов не представляется возможным.

N0 – метастазы в регионарных узлах не определяются.

N1 – метастаз в единичном лимфатическом узле, максимальный размер которого не более 2 см.

N2 – метастазы в отдельных лимфатических узлах размерами более 2 см, но менее 5 см либо множественные метастазы в лимфоузлах размерами не более 5 см.

N3 – метастаз в лимфоузле размером более 5 см в наибольшем измерении.

275.3. M – отдаленные метастазы.

MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 – есть отдаленные метастазы.

275.4. G – гистопатологическая градация.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3–4 – низкодифференцированные /недифференцированные опухоли.

275.5. Группировка по стадиям (таблица 103).

Таблица 103

Стадия 0a Стадия 0is	Ta Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a T2b	N0	M0
Стадия III	T3a–b T4a	N0 N0	M0 M0
Стадия IV	T4b любая T любая T	N0 N1,2,3 любая N	M0 M0 M1

275.6. Резюме (таблица 104).

Таблица 104

Мочевой пузырь	
Ta	Неинвазивная папиллярная
Tis	Carcinoma in situ: «плоская опухоль»
T1	Субэпителиальная соединительная ткань
T2	Мышечный слой
T2a	Внутренняя половина
T2b	Наружная половина
T3	За пределы мышечного слоя
T3a	Микроскопически
T3b	Макроскопически
T4a	Простата, уретра, влагалище
T4b	Стенки таза, брюшная стенка
N1	Один лимфатический узел ≤ 2см
N2	Один лимфатический узел > 2 до 5 см, множественные ≤ 5см
N3	> 5 см

276. Диагностические мероприятия (рисунок 7).

276.1. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование;

пальцевое исследование прямой кишки;

лабораторные исследования: общий анализ мочи, цитологическое исследование мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, билирубин, глюкоза, электролиты K, Na, Ca, Cl), сероreакция на сифилис, группа крови, резус–фактор;

ЭКГ;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, трансректальное или трансвагинальное УЗИ;

рентгенологическое обследование: рентгенография органов грудной клетки, экскреторная урография с нисходящей цистографией;

цистоскопия с биопсией опухоли и подозрительных участков слизистой, а при наличии соответствующего оборудования – трансуретральная резекция (далее – ТУР) мочевого пузыря с бимануальной пальпацией (обычная цистоскопия с биопсией выполняется лишь при неинформативности данных УЗИ, в остальных случаях должна выполняться ТУР мочевого пузыря).

При поверхностных опухолях в ходе ТУР резецируется экзофитная часть опухоли, затем основание с участком мышечного слоя, 1-1,5 см слизистой вокруг и измененные участки слизистой мочевого пузыря. При инвазивных опухолях резецируется основная масса или часть опухоли с участком мышечной ткани. В случае планирования радикальной цистэктомии необходимо выполнить биопсию простатического отдела уретры. Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны и мышечного слоя).

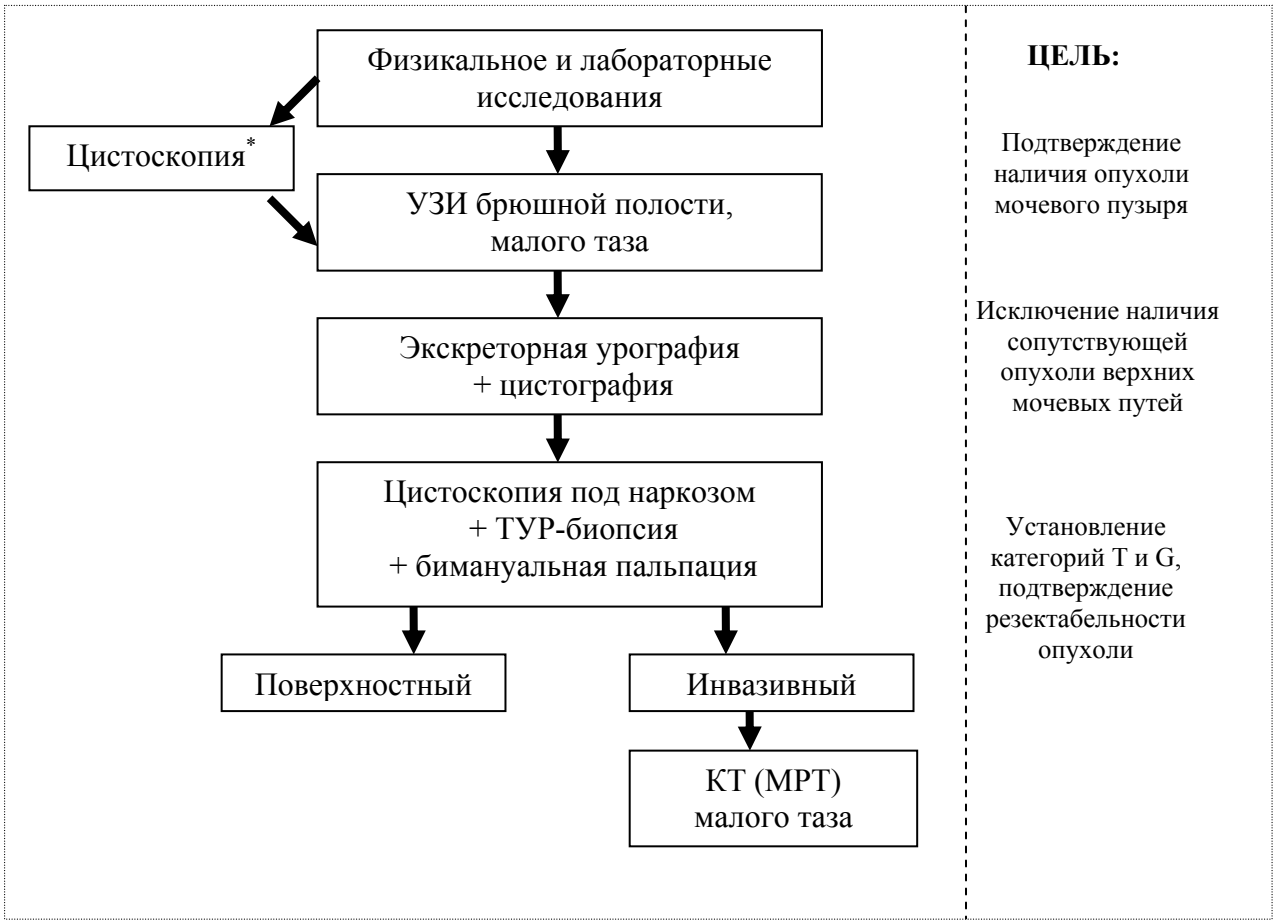
276.2. По показаниям выполняются:

фиброгастроскопия перед выполнением радикальной цистэктомии;

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография малого таза (при инвазивном раке мочевого пузыря);

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение (болевой синдром или повышение уровня щелочной фосфатазы);

тазовая ангиография или КТ-ангиография при подозрении на поражение крупных сосудов.



*цистоскопия выполняется, если данные УЗИ неинформативны.

Рисунок 7. Алгоритм диагностики опухолей мочевого пузыря

277. Тактика лечения рака мочевого пузыря (рисунок 8).

278. Общие принципы лечения.

278.1. Лечение поверхностных опухолей мочевого пузыря (стадии Tis, Ta и T1).

В лечении поверхностного рака мочевого пузыря можно выделить следующие основные моменты:

Используется органосохраняющая тактика (преимущественно применяется трансуретральная резекция).

Адъювантные методы воздействия, из которых наиболее эффективным является внутрипузырное использование вакцины БЦЖ, должны применяться при наличии неблагоприятных факторов риска: опухоли с высокой степенью злокачественности (Ta–1G3), опухоли T1G2, рецидивные опухоли, множественные опухоли (4 и более), размер более 5см, нерадикальные операции (в краях отсечения очаги опухолевого роста), наличие карциномы in situ, агрессивное течение предопухолевых изменений уротелия, положительная цитология мочи после ТУР.

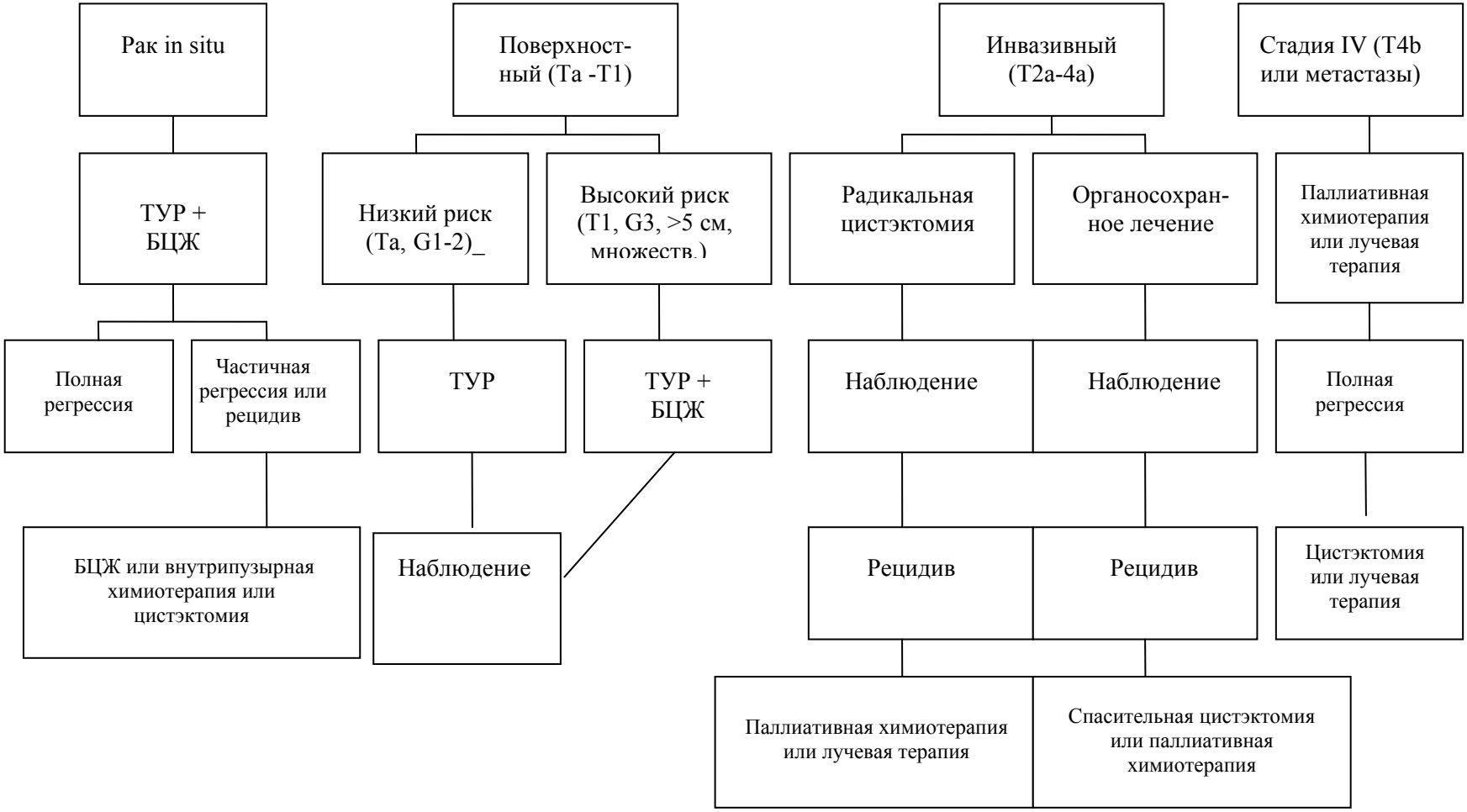


Рисунок 8. Тактика лечения рака мочевого пузыря

При диффузном нерезектабельном поверхностном раке мочевого пузыря и рецидивах опухоли T1G3 в случае неэффективности проводимого лечения должна выполняться органоуносящая операция (радикальная цистэктомия).

278.1.1. Тактика лечения поверхностного рака мочевого пузыря в зависимости от группы риска (таблица 105).

Таблица 105

Низкий риск Опухоли Ta, G1 Одиночная опухоль T1, G1	ТУР + наблюдение
Промежуточный риск Множественные опухоли T1 G1 Опухоли Ta G2 Одиночная опухоль T1 G2	ТУР + внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ
Высокий риск Множественные опухоли T1 G2 Опухоли G3 Рак in situ	ТУР + БЦЖ

278.1.2. Хирургическое лечение поверхностных опухолей мочевого пузыря.

Проведение органосохраняющих операций возможно с помощью высокочастотных токов (ТУР) и хирургического скальпеля (резекция мочевого пузыря).

Трансуретральная резекция – это основной метод хирургического лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря и опухолей, инвазирующих в поверхностную мышцу. При этом ТУР одновременно является и диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму и стадию заболевания.

Проведение ТУР предусматривает удаление опухоли в пределах здоровых тканей с обязательным морфологическим контролем краев резекции, в том числе дна резекционной раны. 5–летная выживаемость при первичном лечении РМП в стадии Ta–T1 посредством одной только ТУР составляет 60–80%. ТУР полностью излечивает около 30% больных. В течение 5 лет у 70% развиваются рецидивы, причем 85% из них в течение 1 года.

278.1.3. Внутрипузырная химио- и иммунотерапия.

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

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

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

278.1.3.2. Митомицин 20 мг в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия внутрипузырно 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Далее препараты вводятся в тех же дозах 1 раз в месяц в течение 1-2 лет.

278.1.4. Внутрипузырная иммунотерапия.

Внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводят по следующей методике: 120–125 мг мг вакцины БЦЖ для внутрипузырного введения разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и 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 можно повторить.

В отличие от химиотерапевтических средств, БЦЖ нельзя вводить немедленно после резекции мочевого пузыря из–за возможности тяжелой системной инфекции. Лечение БЦЖ начинается обычно через 2 недели после ТУР. Чрезмерное использование любрикантов для смазки катетера при проведении инстилляции может привести к клинически значимому снижению числа введенных жизнеспособных микобактерий и ухудшению контакта БЦЖ со слизистой мочевого пузыря. Поэтому для катетеризации уретры должно использоваться малое количество любриканта. Предпочтительно использование катетеров, не требующих смазки.

При проведении внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ могут отмечаться как местные, так и общие реакции, наиболее частой из которых является лихорадка. Любой пациент с лихорадкой более 39,5°С должен быть госпитализирован, и ему должно быть назначено лечение как при БЦЖ-сепсисе. Если лечение не начато быстро, сепсис может привести к смерти больного. Современные рекомендации для лечения БЦЖ-сепсиса: изониазид 300 мг, рифампицин 600 мг и преднизолон 40 мг в сутки. Лечение преднизолоном продолжается до купирования признаков сепсиса с последующим снижением дозы в течение 1-2 недель. Лечение изониазидом и рифампицином продолжается 3-6 месяцев. Пациенты с БЦЖ-сепсисом в анамнезе не должны более получать эту вакцину.

Противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ:

ранее перенесенный туберкулез;

резко положительная кожная реакция на пробу Манту;

заболевания аллергической природы;

первичный иммунодефицит, ВИЧ–инфицирование;

емкость мочевого пузыря менее 150 мл;

пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;

иммуносупрессивная терапия (назначение БЦЖ допускается не ранее чем через 6 мес. после завершения курса лечения);

выраженный цистит или макрогематурия (до исчезновения симптомов);

травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляции БЦЖ в данный день.

В отличие от химиотерапии, иммунотерапия БЦЖ кроме снижения частоты рецидивов приводит к снижению частоты прогрессирования опухоли и увеличивает выживаемость пациентов с поверхностным переходно–клеточным раком. Иммунотерапия БЦЖ показана пациентам с высоким риском рецидива и прогрессирования поверхностного рака мочевого пузыря (рак in situ, размер более 5см, стадия T1G2, мультифокальный рак мочевого пузыря, низкодифференцированные опухоли), при неэффективности внутрипузырной химиотерапии при высоко– и умереннодифференцированных опухолях Та, а также в случае рецидива после адъювантной внутрипузырной химиотерапии.

278.2. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря.

При первичном обращении инвазивная опухоль выявляется у 20–30% 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.

278.2.1. Хирургическое лечение.

При инвазивном раке мочевого пузыря применяются органосохраняющие (ТУР и резекция мочевого пузыря) и органоуносящие (радикальная цистэктомия) операции. ТУР может также использоваться в качестве паллиативного метода остановки кровотечения при поздних стадиях РМП.

Показания к резекции мочевого пузыря: одиночная инвазивная опухоль в пределах мышечной стенки мочевого пузыря, низкая степень злокачественности опухоли, первичная (не рецидивная) 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 запирательных лимфатических

узлов от бифуркации общей подвздошной артерии до запирательного 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.

Оптимальной операцией при инвазивном раке мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Операция включает удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой у мужчин – предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1-2 см проксимальной уретры; у женщин – матки с придатками и уретры с передней стенкой влагалища. Во всех случаях выполняется тазовая лимфодиссекция.

Все огромное количество методик по отведению мочи после цистэктомии можно условно свести в три группы.

Отведение мочи без создания искусственных резервуаров:

на кожу;

в кишечник.

Отведение мочи с созданием резервуаров.

Различные методы моделирования мочевого пузыря с восстановлением мочеиспускания (искусственный мочевой пузырь).

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 удобным в этом отношении является 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.

Отведение мочи в непрерывный кишечник является более удобным методом для больных, поскольку при этом нет открытых стом. Наиболее

часто используются различные методики уретеросигмоанастомоза. Основной недостаток метода – рубцовые деформации мест анастомоза с гидронефротической трансформацией почек, а также возможность развития кишечно–мочеточниковых рефлюксов и восходящего пиелонефрита. Больные, как правило, погибают от ХПН чаще, чем от прогрессирования опухолевого процесса. Поэтому эта методика в последнее время используется все реже и должна применяться лишь в исключительных случаях.

Оптимальным вариантом операции является создание искусственного мочевого пузыря из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания.

Показаниями к операции являются:

возможность выполнения радикальной цистэктомии;

удовлетворительная функция почек (креатинин < 150 ммоль/л);

отсутствие метастазов (N0M0);

отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры.

Из методик операции наибольшее распространение получили методики Штудера (U.Studer), Хаутманна (E.Hautmann).

Однако выполнение данной операции 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 году. Может применяться также методика операции, разработанная в 2002 году в ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Онкоурология. – №1, 2005. – С.35-41.)

279. Лучевая терапия.

279.1. Для проведения лучевой терапии обязательно гистологическое подтверждение диагноза. При лечении РМП лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и как составная часть комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия как самостоятельный метод у больных РМП может использоваться в виде радикального курса, паллиативного и симптоматического.

279.2. Лучевая терапия по радикальной программе показана только при противопоказаниях к радикальной операции и при 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 дозы (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.

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 до СОД 40 Гр на фоне химиотерапии препаратами цисплатины. Цисплатин вводится в дозе 25 мг/м2 внутривенно в течение 30 мин. в 1, 2, 3, 4, 5-й и 36, 37, 38, 39, 40-й дни одновременно с лучевой терапией. Эффект лечения оценивается через 3 недели. При достижении полной или значительной резорбции опухоли химиолучевая терапия продолжается до СОД 60-64 Гр. При неполной резорбции или продолжении роста опухоли может выполняться цистэктомия (при согласии больного на операцию и функциональной переносимости оперативного вмешательства).

279.3. Показанием к паллиативной лучевой терапии является стадия Т4. Обычно используются меньшие дозы облучения (30-40 Гр) с разовой дозой 2-4 Гр. Плохое общее состояние (индекс Карновского ниже 50%) и значительное уменьшение емкости мочевого пузыря являются противопоказаниями к паллиативной лучевой терапии. Такое лечение, в основном, имеет симптоматический эффект, 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.

279.4. Симптоматическая лучевая терапия при РМП используется как разновидность паллиативной 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 дозы (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, наличие цистостомического дренажа, обострение цистита и пиелонефрита.

279.5. Предлучевая подготовка с помощью рентгенсимулятора предусматривает:

положение больного на спине;

пустой мочевой пузырь;

обязательный учет информации, полученной при КТ, МРТ;

катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея с введением 25-30 мл контрастного вещества в мочевой пузырь и 15 мл в баллон;

при планировании облучения с боковых полей обязательным является контрастирование прямой кишки.

279.6. Техника облучения.

279.6.1. Облучение всего таза осуществляется с 4 полей (переднего, заднего и двух боковых)

279.6.1.1. Переднее и заднее поля:

верхняя граница – верхняя граница S_2,

нижняя граница – на 1 см ниже нижнего края запирательного 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.

279.6.1.2. Боковые поля:

передняя граница – 1,5 см кпереди от передней поверхности контрастированного мочевого пузыря,

задняя граница – на 2,5 см кзади от задней стенки мочевого пузыря.

279.6.2. Прицельное облучение (boost) предусматривает использование двух (противолежащих) или трех (прямого переднего и двух боковых) полей.

В зону облучения включается весь мочевой 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%–я изодоза включает мочевой пузырь и 1,5–2 см за его пределами.

280. Системная химиотерапия.

Химиотерапия может использоваться самостоятельно при нерезектабельном и метастатическом раке мочевого пузыря как паллиативный метод, а также в виде неоадъювантного и адъювантного курсов у отобранных больных инвазивным раком мочевого пузыря.

280.1. Неоадъювантная полихимиотерапия может проводиться больным инвазивным раком мочевого пузыря, у которых в ходе трансуретральной резекции удалена видимая опухоль до здоровых тканей при высокой или умеренной степени дифференцировки. Проводится 3-4

курса ПХТ по схеме M-VAC. Для усиления эффекта неоадъювантная полихимиотерапия может проводиться на фоне внутрипузырной иммунотерапии интерлейкином-2. Препарат вводят в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1млн ЕД 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения – 3 ч. Второе введение производят через 3 ч после первого. Количество инстиляций на курс одному больному составляет 10. Введение препарата производят 5 дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й дни курса M-VAC).

280.2. Через 1 месяц после окончания ПХТ выполняется (обязательно) трансуретральная резекция мочевого пузыря, в ходе которой резецируется место расположения опухоли и все измененные участки слизистой оболочки (даже в случае полной клинической регрессии). В случае полной морфологической регрессии в дальнейшем проводится динамическое наблюдение за больным. Если при гистологическом исследовании удаленного материала выявляется мышечноинвазивный рак, то больному показано выполнение радикальной цистэктомии.

280.3. Схемы полихимиотерапии:

280.3.1. M-VAC:

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

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

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

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

Повторные курсы через 1-2 недели.

280.3.2. CMV:

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

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

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

Повторные курсы через 3 недели.

280.3.3. PC:

Паклитаксел 150-225 мг/м^2, внутривенная 3-х часовая инфузия в 1-й день.

Карбоплатин AUC 5-6 внутривенно в течение 15-30 мин через 15 мин после окончания введения паклитаксела 1-й день.

280.3.4.

Адъювантная химиотерапия по схеме CMV (оптимально 3 курса) проводится после радикальной цистэктомии больным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфатических узлах (pN1-3).

281. Наблюдение за больными раком мочевого пузыря.

281.1. Объем наблюдения при поверхностном раке мочевого пузыря (стадии Ta, T1, Tis):

физикальное обследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

цистоскопия с биопсией, пальцевое исследование прямой кишки;

рентгенография органов грудной клетки.

Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

281.2. Объем наблюдения при инвазивном раке мочевого пузыря (стадии T2-T4)

клиническое обследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи, определение кислотно–щелочного равновесия после цистэктомии;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций), пальцевое исследование прямой кишки;

рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям выполняются:

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

281.3. Объем наблюдения при раке мочевого пузыря с отдаленными метастазами:

клиническое обследование;

лабораторные исследования;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям выполняются:

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета, цистоскопия.

Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

ГЛАВА 35
НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C70-72, C75, C79, 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 (мозговых оболочек, головного мозга, других отделов центральной нервной системы) заболевало в среднем 450 человек. В 2005 г. в республике зарегистрировано 457 новых случаев злокачественных опухолей этих локализаций: 238 – среди мужчин и 219 – среди женщин, причем, 89,9% (411 случаев) злокачественных опухолей центральной нервной системы пришлось на опухоли головного мозга. Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями центральной нервной системы для всего населения республики составил 4,7‰, для мужчин – 5,2‰, для женщин – 4,2‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 4,2‰, 4,6‰, 3,8‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 266 больных (146 мужчин и 120 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике 2,7‰, 3,2‰ – у мужчин и 2,3‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,2‰, 2,6‰, 1,8‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 45,0%, у мужчин – 47,4%, у женщин – 42,3%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,58 – среди всего населения, 0,61 – у мужчин, 0,55 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2140 больных (1006 мужчин и 1134 женщины). Болезненность составляет в целом 21,8‰, 22,0‰ – у мужчин и 21,7‰ – у женщин.

По степени злокачественности среди новообразований нервной системы выделяют:

Grade I – опухоли с низким пролиферативным потенциалом, часто дискретной природы. Могут быть излечены исключительно хирургическим методом.

Grade II – опухоли, характеризующиеся инфильтративным ростом, низкой митотической активностью, склонностью к рецидивированию. Некоторые типы этих опухолей склонны к прогрессирующему снижению степени дифференцировки.

Grade III – опухоли с отчетливыми проявлениями инфильтративного роста и признаками анаплазии.

Grade IV – опухоли с высоким уровнем митотической активности, склонные к образованию очаговых некрозов, характеризующиеся быстрым прогрессированием заболевания.

TNM классификация злокачественных опухолей головного мозга признана нецелесообразной, поскольку отсутствует метастазирование в регионарные лимфатические узлы, а отдаленные метастазы встречаются редко. Для медуллобластомы используется система стадирования TM по Chang и Harisiadis.

282. Стадирование медуллобластомы по системе TM (Chang и Harisiadis) (таблица 106).

Таблица 106

T1 – Опухоль менее 3 см в диаметре и расположена в классической срединной позиции в черве, в крыше IV желудочка и реже в полушариях мозжечка.

T2 – Опухоль диаметром не менее 3 см, прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек.

T3 – Эта стадия подразделяется на T3a и T3b.

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.

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 или мозга, или в III, или в боковых желудочках.

M3 – Большие метастатические узлы в субарахноидальном пространстве спинного мозга.

M4 – Метастазы вне ЦНС.

283. Прогностические факторы.

У больных с первичными опухолями головного мозга прогноз заболевания находится в обратной зависимости от возраста пациента и в прямой зависимости от общего клинического состояния при установлении диагноза.

284. Гистологическая классификация опухолей нервной системы (ВОЗ, 2000 г.).

Исключены опухоли периферических нервов, нейробластные опухоли (ольфакторная нейробластома/нейроэпителиома, нейробластома надпочечника и симпатической нервной системы).

284.1. Нейроэпителиальные опухоли.

284.1.1. Астроцитарные опухоли:

диффузная астроцитома Grade II (Здесь и далее установлен в соответствие с классификацией WHO (2000 г.): фибрилярная астроцитома Grade II, протоплазматическая астроцитома Grade II, гемистоцитарная астроцитома Grade II;

анапластическая астроцитома Grade III;

глиобластома Grade IV: гигантоклеточная глиобластома Grade IV, глиосаркома Grade IV;

пилоцитарная астроцитома Grade I;

плеоморфная ксантоастроцитома Grade II;

субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома Grade I.

284.1.2. Олигодендроглиальные опухоли:

олигодендроглиома Grade II;

анапластическая олигодендроглиома Grade III.

284.1.3. Смешанные глиомы:

олигоастроцитома Grade II;

анапластическая олигоастроцитома Grade III.

284.1.4. Эпендимальные опухоли:

эпендимома Grade II: клеточная Grade II, папиллярная Grade II, светлоклеточная Grade II, таницитарная Grade II;

анапластическая эпендимома Grade III;

миксопапиллярная эпендимома Grade I;

субэпендимома Grade I.

284.1.5. Опухоли сосудистого сплетения:

папиллома сосудистого сплетения Grade I;

карцинома сосудистого сплетения Grade III.

284.1.6. Глиальные опухоли неопределенной природы:

астробластома (WHO Grade не устанавливается);

глиоматоз мозга Grade III;

хордоидная глиома 3-го желудочка Grade II;

284.1.7. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли:

ганглиоцитома Grade I;

диспластическая ганглиоцитома мозжечка (Lhermitte-Duclos) Grade I;

десмопластическая инфантильная

астроцитома/ ганглиоглиома Grade I;

дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Grade I;

ганглиоглиома Grade I-II;
анапластическая ганглиоглиома Grade III;
центральная нейроцитома Grade II;
липонейроцитома мозжечка Grade II;
параганглиома Grade I;
параганглиома концевой нити спинного мозга Grade I.
284.1.8. Опухоли паренхимы шишковидной железы:
пинеоцитома Grade II;
пинеобластома Grade IV;
опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.
284.1.9. Эмбриональные опухоли:
медуллоэпителиома Grade IV;
эпендимобластома Grade IV;
медуллобластома Grade IV: десмопластическая медуллобластома Grade IV, крупноклеточная медуллобластома Grade IV, медулломиобластома Grade IV, меланотическая медуллобластома Grade IV;
супратенториальная примитивная нейро-эктодермальная опухоль (PNET) Grade IV;
нейробластома Grade IV;
ганглионейробластома Grade IV;
атипичная тераторабдоидная опухоль Grade IV.
284.2. Опухоли менингеальных оболочек.
284.2.1. Опухоли из менинготелиальных клеток:
менингиома:
менингоэндотелиальная Grade I;
фибробластическая Grade I;
смешанная Grade I;
псаммоматозная Grade I;
ангиоматозная Grade I;
микрокистозная Grade I;
секреторная Grade I;
лимфоплазмоцитарная Grade I;
метапластическая Grade I;
светлоклеточная Grade II;
хордоидная Grade II;
атипичная Grade II;
папиллярная Grade III;
рабдоидная Grade III;
анапластическая менигиома Grade III.
284.2.2. Неменинготелиальные мезенхимальные опухоли:

липома Grade I;
ангиолипома Grade I;
гибернома Grade I;
липосаркома (интракраниальная) Grade III-IV;
солитарная фиброзная опухоль Grade I;
фибросаркома Grade III-IV;
злокачественная фиброзная гистиоцитома Grade III;
лейомиома Grade I;
лейомиосаркома Grade IV;
рабдомиома Grade I;
рабдомиосаркома Grade III-IV;
хондрома Grade I;
хондросаркома Grade III-IV;
остеома Grade I;
остеосаркома Grade III-IV;
гемангиома Grade I;
эпителиоидная гемангиоэндотелиома Grade II;
гемангиоперицитома Grade II-III;
ангиосаркома Grade III-IV;
саркома Капоши Grade III-IV.

284.2.3. Первичные меланоцитарные опухоли:
диффузный меланоцитоз;
меланоцитома;
злокачественная меланома;
менингеальный меланоматоз.

284.2.4. Опухоли неопределенного гистогенеза:
гемангиобластома Grade I.

284.3. Метастатические опухоли ЦНС grade I-IV.

284.4. Опухоли селлярной области.

284.4.1. Краниофарингиома Grade I: адамантиматозная, папиллярная;
гранулярноклеточная опухоль.

284.5. Герминоклеточные опухоли ЦНС:
гермином Grade IV;
эмбриональная карцинома Grade IV;
опухоль желточного мешка Grade IV;
хориокарцинома Grade IV;
тератома: зрелая, незрелая Grade IV, тератома с признаками злокачественной трансформации;
смешанные герминоклеточные опухоли Grade IV.

284.6. Лимфомы и гемопоэтические новообразования ЦНС:
злокачественные лимфомы Grade I-IV;

плазмоцитома;

гранулоцитарная саркома.

285. Диагностические мероприятия.

285.1. При наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы необходимо:

общее физикальное обследование;

осмотр невролога, включая оценку когнитивных функций;

осмотр офтальмолога (при опухолях головного мозга);

спондилография в 2-х проекциях, при необходимости – в дополнительных укладках (при опухоли спинного мозга);

магнитно-резонансная томография (в том числе с внутривенным усилением) и/или КТ (с внутривенным контрастированием) головного или спинного мозга по показаниям. По диагностическим возможностям МРТ превосходит КТ; для дальнейшего лечения и динамического наблюдения должно быть обеспечено архивирование данных интраскопических исследований и их передача в профильные лечебные учреждения на рентгеновской пленке или в формате DICOM на электронных носителях или по электронной почте;

консультация нейрохирурга, при подозрении на метастатический характер опухоли дополнительные обследования проводятся по определению консилиума в составе нейрохирурга и онколога.

285.2. Лабораторные исследования:

определение группы крови, резус-фактора, сероreакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген)

286. Общие принципы лечения (рисунки 9-10).

Первым этапом лечения должно быть хирургическое вмешательство. Задачами хирургического лечения опухолей центральной нервной системы (далее – ЦНС) являются:

обеспечение максимального удаления новообразования с соблюдением принципов анатомической и функциональной доступности;

установление точного морфологического диагноза;

уменьшение эффекта объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшение дислокации мозга в полости черепа;

нормализация или восстановление ликвороциркуляции.

Дальнейшая тактика лечения (лучевая, химиолучевая терапия) зависит от нозологической формы опухоли и степени радикальности хирургического вмешательства.

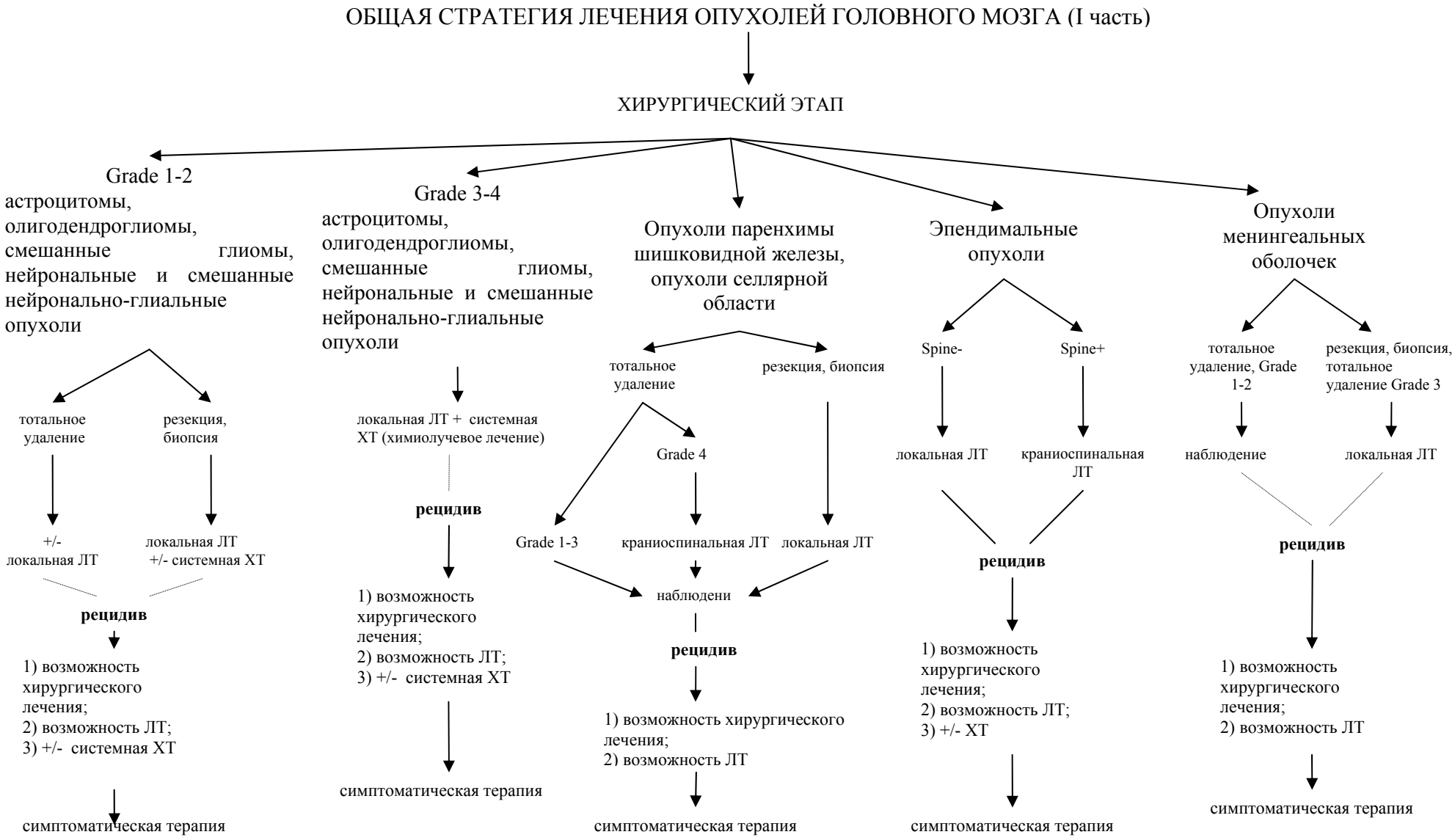


Рисунок 9. Общие принципы лечения

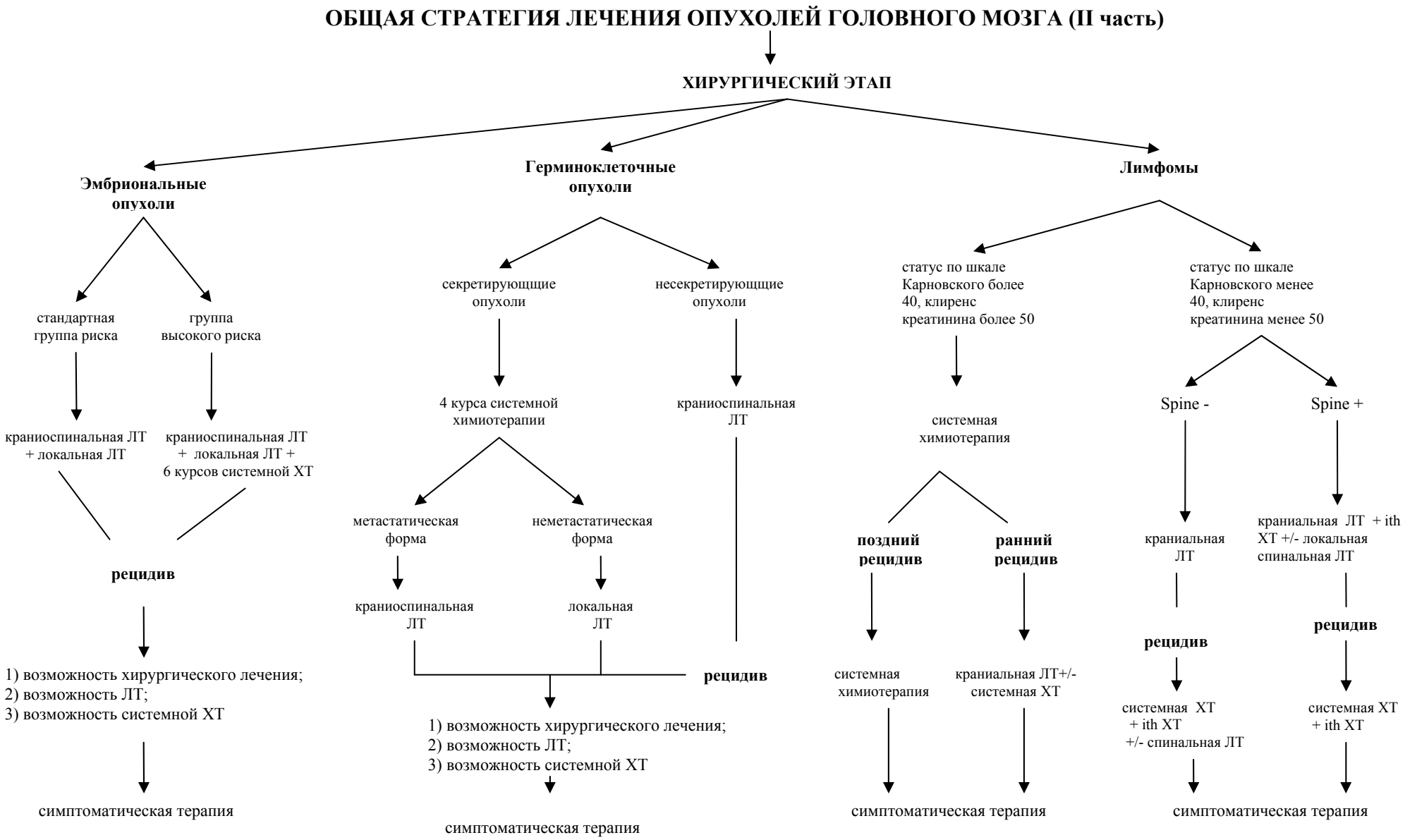


Рисунок 10. Общие принципы лечения

286. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных с новообразованиями ЦНС проводится только в специализированных нейрохирургических отделениях.

Противопоказания к хирургическому лечению: некупируемая тяжесть состояния больного; 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.

Предоперационная подготовка:

назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 12 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон), однократно, утром в течение 2 – 3 суток перед хирургическим вмешательством;

при наличии эпилептических припадков – топирамат в дозе 0,2-0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20-30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин в дозе 0,2 г 2-4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится;

коррекция общесоматических нарушений;

непосредственно перед операцией производится катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (при наличии варикозной болезни, всем пациентам старше 40 лет).

Основа хирургической нейроонкологии – микронейро-хирургический метод, который реализуется:

адекватное анестезиологическое обеспечение.;

оптическими устройствами с увеличением не менее 4-х с системой «холодного» освещения зоны хирургических манипуляций (бинокулярные лупы, операционные микроскопы);

аппаратами высокочастотной биполярной и монополярной коагуляции;

системами аспирации-ирригации операционного поля;

ультразвуковыми диссекторами-аспираторами;

наборами микрохирургических инструментов;

системами нейронавигации – для обеспечения максимально точного подхода к глубинно расположенным новообразованиям;

нейроэндоскопическими системами – для обеспечения трансбазальных доступов к опухолям основания черепа, контроля этапов удаления опухолей основания черепа, выполнения паллиативных ликворошунтирующих операций и эндоскопической биопсии опухолей.

286.1. Хирургические доступы (проекционные и внепроекционные).

Проекционные доступы обеспечивают зону хирургических манипуляций непосредственно над опухолью. Внепроекционные доступы обеспечивают зону хирургических манипуляций через функционально менее значимые отделы мозга.

Для подхода к супратенториальным новообразованиям используется только костно-пластическая трепанация черепа. Костный лоскут после окончания хирургических манипуляций на опухоли во всех случаях устанавливается обратно в костный дефект и фиксируется. Исключение составляют только ситуации отека-набухания мозга и его пролапса в костный дефект. В этих случаях возможна отсроченная пластика.

Для подхода к субтенториальным новообразованиям могут использоваться резекционные и костно-пластические трепанации черепа.

Для подхода к опухолям спинного мозга могут использоваться резекционные и костно-пластические ляминэктомии и гемиляминэктомии.

286.2. Объем хирургического вмешательства.

286.2.1. 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.

286.2.2. Менинготелиальные опухоли.

Тотальное удаление – макроскопически полное удаление с резекцией зоны исходного роста опухоли и пораженной кости (включая резекцию синуса в случае его вовлечения), а также полное удаление с электро- или лазерной коагуляцией зоны исходного роста.

Субтотальное удаление – макроскопически полное удаление менингиомы, без резекции или коагуляции зоны исходного роста и участка экстрадурального распространения.

Частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью.

Биопсия опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования.

Декомпрессия головного мозга – декомпрессивная трепанация черепа без иссечения участков новообразования.

286.2.3. Морфологическое исследование.

Должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования. Окончательное гистологическое заключение предоставляется не позднее, чем через 7 суток после получения

биопсийного материала. При необходимости дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследования.

286.3. Особенности хирургических вмешательств в зависимости от локализации опухоли.

286.3.1. Супратенториальная локализация опухоли.

При локализации опухоли без распространения на подкорковые центры целесообразно проводить максимально возможное удаление новообразования.

При локализации опухоли с распространением на подкорковые центры и ядра, а также на противоположное полушарие мозга, при подтверждении высокозлокачественного характера новообразования, удаление опухоли не показано; при подтверждении низкозлокачественного характера новообразования показано паллиативное удаление опухоли.

При инфильтрации опухолью стенок магистральных сосудов и врастании в кавернозный синус целесообразно проводить паллиативное удаление новообразования с сохранением магистральных сосудов.

При прорастании опухолью мозговых оболочек и костей черепа целесообразно проводить резекцию пораженных тканей. При этом допускается перевязка и резекция венозных синусов в физиологически дозволенных пределах (за исключением задних 2/3 верхнего продольного синуса, прямого синуса и синусного стока; однако при их обтурации опухолью и развитии адекватного коллатерального венозного оттока допускается перевязка и резекция синусов и в этих зонах).

При удалении опухоли параселлярной области и гипофиза (радикальном или паллиативном) обязательным этапом является декомпрессия зрительных нервов.

286.3.2. Субтенториальная локализация опухоли.

Если опухоль не распространяется на стволовые отделы мозга показано проведение радикального удаления новообразования.

При распространении опухоли на стволовые отделы мозга показано паллиативное удаление новообразования.

При удалении субтенториальных околостволовых опухолей головного мозга для профилактики ишемических нарушений раннего послеоперационного периода целесообразно производить нижнюю тенториотомию, а после ушивания операционной раны – выведение воздуха из полости черепа.

В случаях околостволовых новообразований гигантского размера при развитии декомпенсации вестибулярно-стволовых функций предпочтительным является метод двухэтапного удаления опухоли.

При необходимости хирургическое вмешательство может быть дополнено шунтирующими процедурами, обеспечивающими восстановление циркуляции ликвора.

286.3.3. Метастатические опухоли головного мозга.

Показания к хирургическому лечению устанавливается только консилиумом в составе: нейрохирург, клинический онколог, радиационный онколог.

Единичные метастазы в головном мозгу – от 1 до 3 опухолевых узлов, множественные – более 3 узлов.

При локализации единичного узла (узлов) опухоли без распространения на подкорковые центры и ядра целесообразно проводить его (их) радикальное удаление (симультанное или этапное).

При распространении единичного узла (узлов) опухоли на подкорковые центры и ядра и подтверждении метастатического характера новообразования хирургическое лечение не показано.

При множественных метастазах в головном мозгу хирургическое лечение не показано.

286.3.4. Злокачественные новообразования спинного мозга.

При локализации опухоли в поверхностных отделах спинного мозга целесообразно проводить удаление новообразования (полное или частичное).

При локализации опухоли в глубинных отделах спинного мозга (без прорастания на заднее-боковую поверхность) целесообразно проводить декомпрессию спинного мозга.

286.4.5. 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 (КТ и/или МРТ). КТ может быть выполнена на 2-10-е сутки после операции, МРТ – не позднее, чем через 48 часов после операции.

Медикаментозное лечение (до- и послеоперационное) при опухолях ЦНС обеспечивается в зависимости от тяжести состояния больного и проводится по общим принципам лечения очаговых поражений мозга.

287. Специальное лечение в послеоперационном периоде.

Лучевой терапии принадлежит важная роль в лечении ряда опухолей головного мозга у взрослых. В случаях, когда лучевая терапия является обязательным компонентом лечения, больные после заживления операционной раны и при отсутствии угрозы послеоперационных осложнений переводятся из нейрохирургического отделения в онкологическое учреждение для дальнейшего проведения специального лечения (лучевая терапия). 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 является важным составляющим компонентом лечения при высокозлокачественных астроцитомах, олигодендроглиомах, смешанных глиомах, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС. В зависимости от нозологической формы опухоли, распространенности и группы риска используются различные виды химиотерапии (системная, интратекальная) и различные режимы (до-, на фоне и после лучевой терапии).

287.1. Обеспечение лучевой терапии.

Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов, суточная доза определяется индивидуально. Кортикостероиды уменьшают околоопухолевый отек, снижают объемный эффект опухоли и внутричерепное давление. Это дает быстрое облегчение головной боли и смягчает латерализирующие эффекты. Дексаметазон – кортикостероид выбора вследствие своей минимальной минералокортикоидной активности. Начальная доза – примерно 16 мг/день, но ее регулируют, повышая или снижая, чтобы достичь минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. Иногда необходимы более высокие дозы, чтобы ослабить неврологические симптомы. Однако у большинства больных применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму по окончании лучевой терапии.

Длительное применение кортикостероидов связано с развитием гипертензии, сахарного диабета, некетотического гиперосмолярного состояния, миопатии, увеличением веса, бессонницы и остеопороза. Все больные, принимающие кортикостероиды в течение более чем 6 недель, должны получать профилактическое антибактериальное лечение против пневмонии Pneumocystis carinii. Больным назначают бисептол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг×2 раза в день. Профилактика должна продолжаться в течение 1 мес после окончания приема стероидов.

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, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится.

Предлучевая подготовка включает:

МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;

осмотр невролога, включая оценку когнитивных функций;

осмотр окулиста;

по показаниям МРТ спинного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли);

по показаниям исследование спинномозговой жидкости (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли, подозрение на воспалительный процесс и т.д.).

Для первичных опухолей мозга 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, обязательным условием является иммобилизация пациента. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях. Линейный ускоритель должен иметь многопластинчатую диафрагму (коллиматор), систему регистрации портальных изображений (EPID), систему верификации условий облучения для точного позиционирования пациента и локализации мишени в рамках обеспечения IGRT, систему реализации облучения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии.

Лучевая терапия может проводиться с использованием классического режима фракционирования дозы РОД обычно 1,8-2 Гр. Также могут применяться режимы гипофракционирования, которые предполагают использование РОД выше 2 Гр. Учитывая, что при использовании режимов гипофракционирования в лучевой терапии опухолей головного мозга и других отделов центральной нервной системы локально подводятся высокие дозы излучения, для максимального исключения окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов из объема облучения, особое значение приобретают как предлучевая подготовка пациента с обязательной фиксацией, так и планирование и проведение сеансов лучевой терапии с использованием всех возможностей регистрации и верификации условий облучения современных линейных ускорителей с точным позиционированием пациента и локализацией мишени.

Проведение паллиативного курса лучевой терапии у больных с множественным опухолевым поражением центральной нервной системы

возможно на гамма-терапевтических установках.

У больных с ожидаемой выживаемостью более 3-х лет, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, может развиться снижение интеллекта.

287.2. Методика исследования спинномозговой жидкости (далее – СМЖ).

Необходимо не менее 3 мл спинномозговой жидкости, которая должна быть срочно отправлена для цитологического исследования, но не позже 30 минут после пункции, т.к. клетки в ней очень быстро разрушаются. В полученную жидкость не добавляют фиксатор. В крайнем случае, если нет возможности доставить жидкость сразу же, необходимо добавить фиксатор, например Saccomano carbowax. Этот фиксатор предотвращает дегенерацию клеток, но не позволяет приготовить высушенные на воздухе мазки, по которым оценивают клетки при лимфомах и лейкозах (по Паппенгейму, окрашиваются только высушенные на воздухе мазки).

Цитологу необходимо сообщать, если до получения СМЖ были любые другие терапевтические и диагностические процедуры и дату их проведения, даже о пункции костного мозга для миелограммы. Реактивные клетки могут иметь выраженную атипию, сформировать группы по типу эпителиальных клеток, что приведет к ложно-положительному ответу. Во время хирургического вмешательства может быть оставлен инородный материал, на который отреагируют клетки СМЖ, или после травмы в СМЖ появятся тканевые фрагменты, включая эпителий назального синуса после травмы основания черепа.

Вследствие низкой клеточности СМЖ используются методы приготовления цитологических мазков, которые способствуют концентрации клеток с сохранением их морфологии. Необходимо использовать метод приготовления мазков на центрифуге «Цитоспин».

Для сохранности клеток необходимо соблюдать следующие условия: скорость центрифугирования 500-900 об/мин, но не выше 1000 об/мин, быстрое ускорение; время центрифугирования – 5 минут, мазки должны быть свежими. Сохранность клеток значительно зависит от их чувствительности к скорости центрифугирования, чрезмерно высокая скорость приводит к уплощению клеток, их разрушению и потере клеточных деталей при микроскопии. Ложно-отрицательные результаты достаточно часты, но шансы положительного ответа зависят от объема исследованной жидкости, скорости центрифугирования и получения жидкости из места рентгенологически выявляемой болезни или «симптомной» точки. Положительный результат можно получить при повторной аспирации СМЖ, даже если первично ответ был отрицательным.

Из СМЖ необходимо делать максимально возможное число препаратов. Для приготовления 1 мазка с помощью цитоспина требуется 0,5-1,0 мл жидкости.

Иммуноцитохимический метод используется для идентификации типа клеток. В частности, при определении типа клеток лимфомы, их дифференциальной диагностике от эпителиальных клеток. Иногда определяют маркеры глиальных и нейроэндокринных опухолей, а также специфических метастатических опухолей (меланома, рак простаты). Но большая осторожность должна присутствовать при оценке реакции на малом числе клеток. Необходимо тщательно соблюдать режим фиксации мазков, разведения и жизнеспособности антител.

288. Низкозлокачественные (Grade 1-2) астроцитомы, олиго-дендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

Рекомендуемый лечебный подход к лечению:

Если удалось выполнить полное удаление опухоли, то лучевая терапия может быть отсрочена до тех пор, пока МРТ- или КТ-исследования убедительно не подтвердят наличие рецидива, хирургическое лечение которого невозможно.

Если полное удаление опухоли выполнить не удалось, рекомендуется послеоперационное облучение в зависимости от клинического состояния больного. Больные с купируемым судорожным синдромом и отсутствием неврологических нарушений могут находиться под наблюдением, а лучевая терапия может быть отложена до появления клинических или рентгенографических признаков прогрессирования процесса. Больные с прогрессирующей неврологической дисфункцией, такой как проблемы с речью или расстройство познавательной способности, нуждаются в немедленной терапии.

Лучевая терапия должна подводиться с использованием линейного ускорителя ежедневными фракциями по 1,8-2,0 Гр до суммарной дозы 50-50,4 Гр. Поля облучения должны включать только объем первичной опухоли, определенной на МРТ, и не должны охватывать весь головной мозг. ЛТ проводится локальными полями, включающими зону опухоли после контрастного усиления + 2 см от границы этой зоны (по данным КТ и зоны аномальной плотности на Т-2 взвешенных изображениях МРТ + 1–2 см). При низкозлокачественных астроцитомах лучевая терапия может обеспечить показатель 5-летней выживаемости 50%, а 10-летней – 20%. Выживаемость больных с низкозлокачественными олигодендроглиомами еще выше.

При рецидиве олигодендроглиомы наряду с возможностью хирургического удаления опухоли, возможностями лучевой терапии расматривается вопрос о назначении химиотерапии: темозоламид 150-200

мг/м ^{2} внутрь в течение 5 дней (курсы повторяют каждые 28 дней (6 курсов)).

289. Высокозлокачественные (Grade 3-4) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

289.1. При этих опухолях рекомендуется проведение лучевой терапии локальными полями, независимо от объема хирургического вмешательства. Начальный объем включает в себя опухоль с контрастным усилением + зона отека + 2-3 см, после подведения СОД 46 Гр объем уменьшается и включает в себя опухоль + 1-2,5 см. 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.

289.2. План лучевой терапии составляется с учетом прогностических факторов.

289.2.1. Химиолучевое лечение. У пациентов с исходным статусом ECOG 0-1 балла облучение проводится на фоне приема темозоламида в дозе 75 мг/м^2 внутрь ежедневно (5 дней в неделю) на протяжении первых 2-х недель облучения за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии, затем облучение проводятся без приема темозоламида (2-3 недели), препарат назначается вновь последние 2 недели облучения в дозе 75 мг/м^2 внутрь ежедневно (5 дней в неделю) за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии. Через 3-4 недели после завершения химиолучевой терапии проводится 6 курсов химиотерапии: темозоламид 150-200 мг/м^2 внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

289.2.2. У пациентов с исходным статусом ECOG $\geq$ 2 балла вначале проводится облучение, затем спустя 3-4 недели после облучения – 6 курсов химиотерапии.

289.2.3. Для пациентов 60 лет и старше при состоянии по шкале Карновского менее 50% рекомендуется проведение паллиативного курса ЛТ в СОД= 30 Гр за 10 фракций либо СОД= 20 Гр за 5 фракций. При значительном улучшении неврологического статуса во время проведения ЛТ или в течение 2 недель после ее завершения, возможно добавление

дозы локально (boost) в СОД 18 Гр за 10 фракций.

289.3. Химиотерапия. Через 3-4 недели после завершения лучевой терапии проводится 6 курсов химиотерапии.

289.3.1. PCV:

прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь 8-21 день;

ломустин 110 мг/м^2 внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м^2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 день;

курсы повторяют каждые 6-8 недель.

289.3.2. Кармустин: 200 мг/м^2 (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м^2) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

289.3.3.Темозоламид 150-200 мг/м^2 внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

290. 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 констрастированием, а также исследование спинного мозга (МРТ с констрастированием в сочетании с цитологическим исследованием спинномозговой жидкости (методика "Цитоспин")). Для определения тактики лечения устанавливается прогностическая группа риска (стандартный риск и высокий риск) с учетом остаточной опухоли и распространением процесса (методика оценки ТМ по Chang и Harisiadis).

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), нейробластома – высокозлокачественные, агрессивные образования, также обычно возникающие у детей. Их прогноз обычно хуже, чем у медуллобластомы.

Вышеперечисленные опухоли относятся к опухолям с высоким риском краниоспинального распространения (Spine +). Высокоэффективным лечением этих опухолей является краниоспинальное облучение (КСО).

290.1. Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической группой риска. К стандартной группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, которым выполнена резекция более 50% опухоли и нет метастатического поражения.

Лечение пациентов группы стандартного риска включает послеоперационное краниоспинальное и локальное облучение.

Объем облучения включает весь головной и спинной мозг. Симуляция полей для планирования КСО включает много этапов.

Больные должны лечиться в положении пронации на специальном фиксирующем устройстве (мешке) с фиксацией лица и головы. Голова и шея должны быть максимально выпрямлены на сколько это возможно. На этапе первичной симуляции 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 рентгенконтрастные метки на коже в латеральных углах глаз. Размер меток не должен превышать 1мм.

Для планирования должны использоваться данные спиральных КТ-исследований: для области головы и шеи используются сканы 3мм толщиной с расстоянием 3мм между ними, для грудного, абдоминального и тазового отделов позвоночника – 5 х 5мм.

Обычно нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне соединения S2/S3 позвонков. Однако, использование МРТ может уточнить положение этой границы от S1 до верхнего края S4 (использование обычных симуляционных снимков недопустимо).

Для облучения головного мозга используется 2 латеральных поля. Для облучения спинного мозга обычно используется 2 спинномозговых поля – грудное и люмбальное. Для улучшения дозного распределения возможно применение компенсаторов. Должны быть запланированы и использоваться 2 или более подвижных соединения между полями шириной 1 см каждый в краниальном направлении. Облучение проводится ежедневно с использованием тормозного фотонного излучения с энергией 6 МВ, РИО 100.

После завершения краниоспинального облучения проводится лучевая терапия с локальных полей. В объем облучения включается объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста плюс 1-2 см, РОД 1,8 Гр, СОД 25,2 Гр (всего за 14 фракций).

290.2. Химиотерапия. Пациентам, относящимся к группе высокого риска (резекция опухоли менее 50% или есть метастатическое поражение), проводится химиотерапия (6 курсов), которая начинается через 3-4 недели после окончания облучения.

290.2.1. 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 мг/м^2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

курсы повторяют каждые 42 дня.

290.2.2. PCV:

прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь 8-21 дни;

ломустин 110 мг/м^2 внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м^2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 дни; курсы повторяют каждые 6-8 недель.

290.2.3. Кармустин: 200 мг/м^2 (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м^2) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

291. Эпендимомы.

Внутричерепные эпендимомы относительно редки, составляя менее 2% всех опухолей головного мозга. Чаще всего они наблюдаются в задней черепной ямке или в спинном мозгу, хотя могут также возникать в отделе, расположенном над мозжечковым наметом. Гистологически эпендимомы обычно являются высокодифференцированными опухолями, но большая частота их рецидива указывает на их злокачественную природу.

Для определения тактики послеоперационной лучевой терапии необходимо уточнить распространение опухоли по спинномозговому каналу. Проводится МРТ исследование спинного мозга и спинномозговой жидкости методом "Цитоспин".

При поражении спинного мозга (Spine +) проводится краниоспинальное облучение. При отсутствии поражения (Spine -) проводится только локальное облучение.

Тактика лечения спинальных эпендимом соответствует тактике лечения внутричерепных эпендимом.

292. 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 (далее – 3D) планирования облучения.

Показания к послеоперационной лучевой терапии:

биопсия и частичное удаление доброкачественных менингиом при Grade 1-2 (при тотальном и субтотальном удалении – динамическое наблюдение);

анапластические менингиомы (Grade 3) – вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

293. Опухоли паренхимы шишковидной железы.

К этой группе относятся пинеоцитома Grade II, пинеобластома Grade IV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Больные с тотальным удалением пинеоцитомы Grade II могут подлежать динамическому наблюдению, пациентам с частичным удалением опухоли проводится локальная лучевая терапия.

При пинеобластомах после выполнения хирургического лечения в максимально возможных объемах показано краниоспинальное облучение.

294. Опухоли селлярной области.

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за больным. Локальная лучевая терапия проводится после частичного удаления опухоли либо биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

295. Лимфомы.

Тактика лечения первичных неходжкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40 баллов), клиренсом креатинина (более или менее 50). У больных в возрасте более 60 лет химиотерапия при первичной лимфоме ЦНС является предпочтительным методом лечения, поскольку лучевая терапия (или химиолучевая терапия) усиливает непосредственные и отдаленные нейротоксические эффекты.

При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40 баллов) и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) больным показана краниальная лучевая терапия (СОД 40 Гр). При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости (методика исследования "Цитоспин") проводятся еженедельное интратекальное введение метотрексата в дозе 15 мг (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов по данным МРТ (с контрастным усилением) рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения.

При статусе по шкале Карновского более 40 баллов и клиренсе креатинина более 50 мл/мин больным проводится химиотерапия. При клинической эффективности режимов химиотерапии последующая лучевая терапия больным не проводится.

295.1. Протокол Bonn (режим интратекального введения адаптирован). 6 курсов химиотерапии (A-B-C-A-B-C), интервал между курсами 2 недели (лечение начинают на 21 день от начала предыдущего курса).

295.1.1.Цикл А:

дексаметазон10 мг/м^2 внутрь 2-5 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м^2 у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 11);

ифосфамид 800 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин 2-5 дни;

месна 200 мг/м^2 внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида);

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 1,5 дни.

295.1.2. Цикл В:

дексаметазон10 мг/м^2 внутрь 2-5 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м^2 у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 11);

циклофосфамид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин 2-5 дни;

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 1,5 дни.

295.1.3.Цикл С:

дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь 3-7 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

цитарабин 3000 мг/м^2 внутривенно в течение 3-х часов 1-2 дни (всего 2 дозы);

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 3,7 дни.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее 1,5 л/м^2). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м^2 в/в, прегидратация 6-8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне ≥7,4 в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин скорость 0,5 г/м^2, затем 4,5 г/м^2 вводятся в течение 23,5 ч. Через 34 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе 30 мг/м^2 (на 10-й, 18-й, 24-й, 30-й и 42-й ч от завершения введения метотрексата). Доза кальция фолината корригируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови, см. схему назначения антидота). При выраженной нейропатии возможна отмена винкристина. За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в дозе 3 г/м^2 (блок С) внутривенно струйно ввести пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м^2, в дни введения циторабина, 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.

295.2. При невозможности проведения протокола Bonn в связи с клиническим состоянием больного рекомендуется схема BMPD.

Схема BMPD:

кармустин 80 мг/м^2 внутривенно в течение 1-2 ч в 1-й день;

метотрексат 1500 мг/м^2 внутривенная 24-часовая инфузия во 2-й день;

кальция фолинат 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 11);

прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь 1-8 дни;

дексаметазон 24 мг внутрь за 3 приема 1-14 дни;

метотрексат 15 мг интратекально 1-й день.

Интервал между курсами 21 день. Проводится 6 курсов. При отсутствии частичного эффекта от проведения 3-х курсов химиотерапии BMPD рекомендовано проведение химиолучевой терапии по индивидуальной программе.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее 1,5 л/м^2). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м^2 в/в, прегидратация 6-8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне ≥7,4 в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин скорость 0,15 г/м^2, затем 1,35 г/м^2 вводится в течение 23,5 ч. Через 42 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе 15 мг/м^2 каждые 6 ч. Доза кальция фолината корригируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови (рисунок 11).

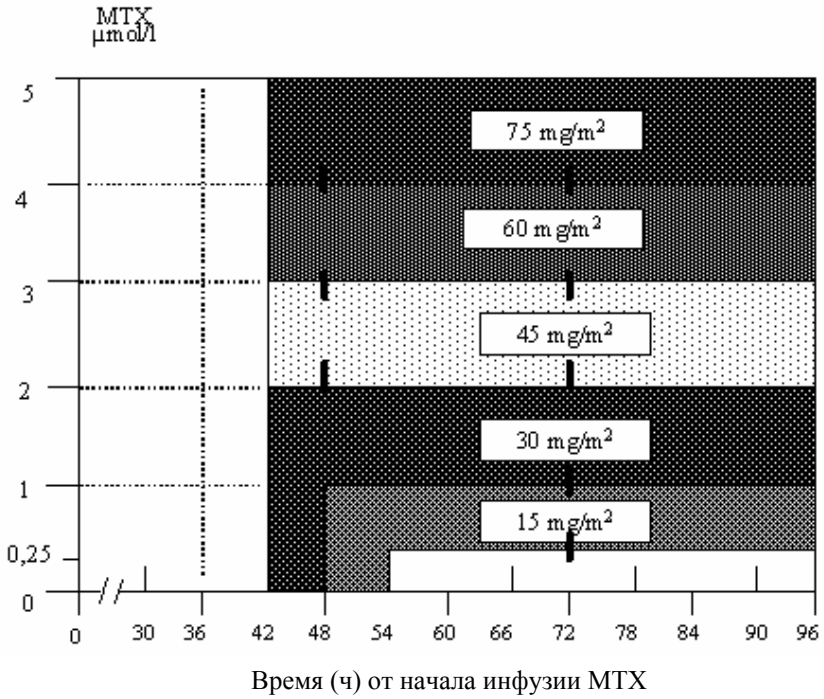


Рисунок 11. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

296. Герминоклеточные опухоли ЦНС.

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции α-фетопротеина или β-хорионического гонадотропина, которые могут определяться как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости. В зависимости от уровня данных показателей все больные с герминоклеточными новообразованиями ЦНС разделяются на 2 группы: с секретирующими опухолями и несекретирующими.

296.1. При секретирующи***х*** новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов PEI системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5-2 л/м^2):

PEI: цисплатин 20 мг/м^2/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5 дни;

этопозид 100 мг/м^2 внутривенно в течение 1 ч в 1-3 дни;

ифосфамид 1500 мг/м^2/день внутривенно в течение 1 ч в 1-5 дни;

месна 400 мг/м^2 внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50 баллов, доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м^2/день.

Через 3 недели после химиотерапии больным проводится лучевая терапия. Объем лучевой терапии 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).

296.2.При несекретирующих опухолях больные в послеоперационном периоде получают только краниоспинальное облучение.

297. Особенности облучения отдельных нозологических форм и локализаций.

297.1. Опухоли ствола головного мозга.

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли ствола головного мозга представлены астроцитомами, глиобластомами и эпендимомами. Радикальное хирургическое вмешательство для этой группы опухолей в настоящее время не выполнимо. Лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус. Объем облучения включает опухоль + 2 см от границ объема опухоли. Для хорошо ограниченных опухолей отступ может быть меньше. Классический режим предусматривает применение РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр.

При первичных опухолях ствола мозга в случае невозможности

выполнения эксцизионной биопсии допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации (по решению консилиума).

297.2. Метастатические опухоли мозга.

У симптоматических больных с метастазами в головном мозгу медиана выживаемости составляет около 1 мес без лечения и 3-6 мес при лучевой терапии всего головного мозга, при этом нет значительных различий в применении следующих режимов фракционирования облучения (20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 40 Гр за 20 фракций). Более длительный режим применяется у 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.

Послеоперационное облучение всего головного мозга может не применяться у некоторых категорий больных, таких как лица преклонного возраста или с высокой степенью радиорезистентности первичных опухолей (например, рак почки), потому что эти больные подвержены токсическим эффектам краниального облучения, не получая от него потенциальных преимуществ.

297.3. Аденомы гипофиза.

При гормонально инертных аденомах гипофиза, которые персистентны или рецидивируют после операции, 45-50 Гр подводятся 25-28 фракциями к рентгенографически определяемым границам опухоли (по данным КТ, МРТ). При болезни Кушинга и акромегалии необходимы более высокие дозы для достижения биохимической ремиссии. Для планирования лечения решающее значение имеет выполнение контрастной венечной МРТ, поскольку КТ часто не может визуализировать основание черепа и всю распространенность процесса.

Наиболее частыми показаниями к применению лучевой терапии являются инвазия пещеристого синуса или пространства над турецким седлом или неполная резекция макроаденом (> 1,5 см). Большинство опухолей гипофиза перестают расти после лучевой терапии, а гормонально активные опухоли обычно демонстрируют ответную гормональную реакцию в виде уменьшения гиперсекреции гормона через 1-3 года. После лучевой терапии у 20-30% больных развивается пангипопитуитаризм, что требует проведения гормонозамещающей терапии. Другие серьезные осложнения (например, повреждение зрительного аппарата) в настоящее время редки.

298. Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС (таблица 107).

Таблица 107

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Grade III-IV Астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV= на КТ: опухоль с зоной контрастного усиления (либо послеоперационная киста) + зона перифокального отека; на МРТ: опухоль с гиперденсивной зоной на Т2 взвешенных снимках. CTV=GTV+2см – при полном удалении опухоли, +3см при частичном удалении опухоли	РОД 2; СОД 60 или РОД 1,8; СОД 64,8 (за весь курс лечения) РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4
локальные поля	GTV= Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+1см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли	РОД 2; СОД 14 или РОД 1,8; СОД 14,4
Grade I-II Астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления, либо послеоперационная киста CTV=GTV+1см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Grade I-II Менингиома	GTV=Объем опухоли с зоной констрастного усиления CTV=GTV+ 2 см	РОД 1,8; СОД 59,4 РОД 2; СОД 54
Grade III Менингиома	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления, либо послеоперационная киста CTV=GTV+2 см (до СОД 46 Гр), далее + 1 см (до СОД 60Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 46 Гр), далее + 2 см (до СОД 60 Гр) при частичном удалении	РОД 1,8-2
Эмбриональные опухоли, эпендимомы (spine +), пинеобластома Grade IV начальные поля	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV=Объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинно-мозгового поля находится на уровне $S_{III)}$	РОД 1,8; СОД 36
локальные поля	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста CTV=GTV+1-2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять 1 см; отступ для опухолей спинномозгового канала-1.5-2 см)	РОД 1,8; СОД 25,2
Эпендимома (spine -)	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Опухоли ствола головного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 1,8; СОД 54
Опухоли гипофиза	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+1 см	РОД 1,8; СОД 45– 50,4

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Опухоли спинного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 1,8–2; СОД 45–50,4
Первичные лимфомы ЦНС	CTV=Объем всего головного мозга	РОД 2; СОД 40
Герминоклеточные опухоли начальные поля локальные поля (независимо от наличия или отсутствия диссеминации)	 При диссеминации по спинномозговой жидкости (ДСМЖ): CTV=Объем всего головного и спинного мозга При отсутствии ДСМЖ: CTV = желудочковая система GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	 РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8; СОД 30,6 РОД 1,8; СОД 28,8
Опухоли паренхимы шишковидной железы (Grade II-III), опухоли селлярной области	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о специальном лечении решается индивидуально)	CTV=Объем всего головного мозга При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV= объем опухоли + 1 см	РОД 4; СОД 20–24 или РОД 3; СОД 30 до СОД 50-60

Примечание.

PTV=CTV+0,5-1cm

GTV – видимый (определяемый при КТ и/или МРТ) объем опухоли;

CTV – клинический объем облучения. Включает GTV + объем возможного субклинического распространения опухоли

PTV – планируемый объем облучения. Формируется путем добавления к CTV дополнительного объема с учетом погрешности при укладке больного и планировании лучевого лечения.

299. Наблюдение, сроки и объем обследования.

При опухолях низкой степени злокачественности (Grade I-II) МРТ или КТ в первый год – 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем – 1 раз в год.

При опухолях высокой степени злокачественности (Grade III-IV) МРТ или КТ – 1 раз в 3 месяца в 1-й год, в дальнейшем – каждые 6 месяцев.

ГЛАВА 36
МЕЛАНОМА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА (С69.3, С69.4)

В Республике Беларусь в течение последних 5-ти лет в среднем ежегодно заболевает 8 человек на 1 млн взрослого населения (80-90 человек в год). В 2005 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 87 новых случаев меланомы хориоидеи, 36 – среди мужчин и 51 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 1 пациента (была установлена I стадия заболевания, у 47 (54,0%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики составил 0,9‰, для мужчин – 0,8‰, для женщин – 1,0‰. Стандартизованные показатели заболеваемости для всего населения и мужчин составили 0,6‰, для женщин – 0,7‰. В течение 2005 г. умерло 25 больных (9 мужчин и 16 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,3‰, 0,2‰ – у мужчин и 0,3‰ – у женщин, а стандартизованный – 0,2‰ для всего населения и женщин, 0,1 – для мужчин. Одногодичная летальность для всего населения была 7,2%, у мужчин – 7,3%, у женщин – 7,1%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,29 – среди всего населения, 0,25 – у мужчин, 0,30 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 506 больных (226 мужчин и 280 женщин). Болезненность составляет в целом 5,2‰, 4,9‰ – у мужчин и 5,4‰ – у женщин.

300. Гистологическая классификация меланомы увеального тракта:

веретеноклеточный тип А;
веретеноклеточный тип В;
эпителиойдные;
смешаноклеточные.

301. TNM клиническая классификация (6-е издание, 2002 г.).

301.1. Радужная оболочка.

T1a – Опухоль ограничивается радужной оболочкой глаза не более четверти кругового сектора по величине.

T1b – Опухоль ограничивается радужной оболочкой глаза более четверти кругового сектора по величине.

T1c – Опухоль ограничивается радужной оболочкой глаза и осложнена вторичной глаукомой.

T2 – Опухоль врастает в угол передней камеры, цилиарное тело и/или сосудистую оболочку глаза.

T2a – Опухоль примыкает или распространяется в цилиарное тело и/или в сосудистую оболочку глаза и осложнена вторичной глаукомой.

T3 – Опухоль примыкает или распространяется в цилиарное тело и/или в сосудистую оболочку глаза с врастанием в склеру.

T3a – Опухоль примыкает или распространяется в цилиарное тело и/или в сосудистую оболочку глаза с врастанием в склеру и осложнена вторичной глаукомой.

301.2. Цилиарное тело и сосудистая оболочка глаза.

T1 – Опухоль составляет не более 10 мм в наибольшем измерении с возвышением до 2,5 мм (толщина).

T1a – Опухоль составляет не более 10 мм в наибольшем измерении с возвышением до 2,5 мм (толщина) без микроскопического выхода за пределы глаза.

T1b – Опухоль составляет не более 10 мм в наибольшем измерении с возвышением до 2,5 мм (толщина) с микроскопическим распространением за пределы глаза.

T1c – Опухоль составляет не более 10 мм в наибольшем измерении с возвышением до 2,5 мм (толщина) с макроскопическим распространением за пределы глаза.

T2 – Опухоль составляет не менее 10 мм и не более 16 мм в наибольшем измерении с возвышением от 2.5 мм до 10 мм (толщина).

T2a – Опухоль составляет не менее 10 мм и не более 16 мм в наибольшем измерении у основания с возвышением от 2.5 мм до 10 мм (толщина) без микроскопического распространения за пределы глаза.

T2b – Опухоль составляет не менее 10 мм и не более 16 мм в наибольшем измерении у основания с возвышением от 2.5 мм до 10 мм (толщина) с микроскопическим распространения за пределы глаза.

T2c – Опухоль составляет не менее 10 мм и не более 16 мм в наибольшем измерении у основания с возвышением от 2.5 мм до 10 мм (толщина) с макроскопическим распространения за пределы глаза.

T3 – Опухоль составляет более16 мм в наибольшем измерении у основания и/или с возвышением более 10 мм (толщина) без распространения за пределы глаза.

T4 – Опухоль составляет более16 мм в наибольшем измерении и/или с возвышением более 10 мм (толщина) с распространением за пределы глаза.

301.3. Группировка по стадиям (таблица 108).

Таблица 108

Стадия I	T1	N0	M0
	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
	T1c	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T2a	N0	M0

	T2b	N0	M0
	T2c	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Стадия IV	Любое T	N1	M0
	Любое T	Любое N	M

302. Анатомические области.

Сосудистая оболочка (C69.3).

Радужка, цилиарное тело (C69.4).

303. Диагностические мероприятия (алгоритм).

303.1. Обязательный объем обследования:

визометрия;

тонометрия;

прямая и обратная офтальмоскопия;

осмотр в щелевой лампе;

осмотр с фундус линзой;

УЗИ глазного яблока;

диафаноскопия;

флюоресцентная ангиография (далее – ФАГ) (по показаниям при затруднениях в диагностике);

тонкоигольная аспирационная биопсия (далее – ТИАБ) (по показаниям при затруднениях в установке диагноза, выполняет онкоофтальмолог);

флюорография органов грудной клетки или рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

УЗИ исследование органов брюшной полости.

303.2. Обязательны следующие лабораторные исследования:

общий анализ крови;

биохимический анализ крови;

общий анализ мочи;

ЭКГ;

серологическое исследование крови (на RW, резус-фактор, группу крови, HbSAg).

304. Общие принципы лечения.

В лечении меланом сосудистого тракта глаза используются органосохраняющие и ликвидирующие методики лечения.

Практически во всех случаях диагноз устанавливается клинически до начала одного из видов лечения. ТИАБ показана только в особых случаях, когда выставить диагноз меланомы затруднительно и выполняется со срочным цитологическим исследованием онкоофтальмологом. После подтверждения диагноза с помощью ТИАБ выполняется энуклеация.

Особенности анестезиологического обеспечения.

Оперативные вмешательства по поводу меланомы сосудистого тракта (включая ТИАБ) выполняются под наркозом в условиях управляемой гипотензии.

При клинически установленной меланоме радужки T1a,T1b, T2, показано выполнение операции блокэксцизия опухоли. При T1c,T2a, показана энуклеация глазного яблока. При T3,T3a выполняется поднадкостничная экзентерация тканей орбиты

При клинически и гистологически подтвержденной меланоме цилиарного тела T1, T1a, T2, T2a, показана органосохраняющая операция – блокэксцизия опухоли. При диагностике меланомы цилиарного тела T3, показана энуклеация глазного яблока. При распространенности T1b, T1c, T2b, T2c, производится экзентерация тканей орбиты.

При клинически установленной меланоме хориоидеи T1, T2, показано органосохраняющее лечение с установкой бета-офтальмоаппликаторов (β-ОА).

В стадии T3 производится энуклеация глазного яблока, при распространенности T4 поднадкостничная экзентерация тканей орбиты. При врастании опухоли в придаточные пазухи носа, полость черепа, по показаниям краниоорбитальные или краниофациальные резекции опухоли.

304.1. Показания к проведению органосохраняющего лечения с использованием β-ОА:

единственный опухолевый очаг;

наибольший диаметр опухоли (основание) не должен превышать 15 мм;

высота опухоли не должна превышать 7 мм, в случаях парапапилярной локализации не должна превышать 5 мм;

опухоль не должна, прилегая к диску зрительного нерва (далее – ДЗН), охватывать его более чем на 1/3 его диаметра;

офтальмоскопически и по данным В-скана отсутствие инвазии в склеру;

цилиарное тело:

среды должны быть прозрачны, для осуществления контроля за резорбцией опухолевой ткани.

Только после полного обследования больного, разъяснения метода лечения и согласия его на органосохраняющее лечение должна начинаться подготовка к установке офтальмоаппликатора.

304.2. Противопоказания к проведению органосохраняющего лечения с использованием β-ОА:

диффузный характер роста опухолевой ткани;

наличие 2-х 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;

опухоль врастает в цилиарное тело;

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 $^{106}Ru+^{106}Rh$ рекомендуемая расчетная доза на вершину опухоли составляет 150Гр. При локализации в парапапиллярной зоне и зоне папилломакулярного пучка, расчетная доза на вершину опухоли 130 Гр.

Облучение возможно при наличии таких патологий как:

отслойка сетчатки и наличие экссудата над ней;

частичное кровоизлияние в стекловидное тело;

дистрофия сетчатки различной степени выраженности;

начальная катаракта;

афакия с наличием и без наличия искусственного хрусталика.

Дозное поле создается со стороны склеры и оказывает воздействие на всю опухоль с захватом здоровых участков оболочек глаза на 2-3 мм

304.3. Методика установки β-ОА.

Установка β-ОА в проекции опухоли на склере осуществляется в условиях операционной под общим наркозом и управляемой гипотензией. Условие для установки β-ОА – наличие медикаментозного мидриаза. Только при достижении полного мидриаза (проведение в последующем трансиллюминации), производится разрез конъюнктивы в квадранте залегания опухоли отступя от лимба 1,2 –1,5 см. Таким образом, примененный нами разрез практически в своде конъюнктивы, позволяет в последующем добиться косметического эффекта после наложения швов на конъюнктиву (послеоперационный рубчик скрывается под веками). Конъюнктива отсепаровывается и отодвигается от глазного яблока с помощью орбитального крючка. На две соседние прямые мышцы накладываются лигатуры, мышцы оттягиваются и создаются условия для проведения диафаноскопии. Склера в области подшивания β-ОА должна быть свободна от прилежащих тканей. При локализации опухоли у ДЗН или в области макулы, прямые мышцы могут быть временно пересечены, предварительно прошиты П-образными швами (6-0). При локализации опухоли в проекции фиксации нижней или верхней косых мышц

последние пересекаются у самой склеры. Маркировка границ опухоли осуществляется с помощью диафаноскопии – одна граница, следующая граница маркируется отступя 2-3мм. При отсутствии возможности проведения диафаноскопии, как это бывает при беспигментных меланомах хориоидеи, проекция опухоли на склеру выявляется методом прямой офтальмоскопии. Подготовленный тип β-ОА прикладывается, захватывая проекцию основания опухоли на склере на 2-3 мм больше видимой границы. β-ОА фиксируется к склере двумя швами, проведенными через его кольца. При необходимости, β-ОА может быть установлен под непересеченную мышцу. При пересечении мышцы, и подшивании β-ОА мы не практикуем фиксацию мышц на физиологическое место, а производим ее установку к месту фиксации после окончания лучевого воздействия на опухоль после извлечения β-ОА. Тем самым гарантируется:

ограничение подвижности глаза;

исключение избыточного натяжения глазных мышц;

снижение до минимума болевого синдрома, что благоприятно при лучевом воздействии.

При локализации опухоли у ДЗН и захвата его, используется β-ОА Р6. При установке такого типа аппликатора необходимо пересечение двух прямых мышц и при необходимости одной косой мышцы. Данный вид β-ОА имеет специальную вырезку для ДЗН и для достижения терапевтического эффекта при создании дозного поля в опухоли необходима посадка аппликатора на зрительный нерв.

После контроля точности фиксации β-ОА на конъюнктиву накладывается непрерывный шов (7-0). В ретробульбарное пространство вводится стероидный противовоспалительный препарат.

Удаление β-ОА производится в условиях операционной, под общим наркозом. После снятия непрерывного шва с конъюнктивы, β-ОА захватывается на зажим, снимаются швы с колец аппликатора, аппликатор осторожно извлекается. Пересеченные мышцы ставятся на место и фиксируются к месту фиксации П-образными швами (7-0). На конъюнктиву накладывается непрерывный шов (7-0).

304.4. Особенности лечения больных при повторных аппликациях β-ОА.

После проведения брахитерапии больной наблюдается у онкоофтальмолога.

При необходимости проводится коррекция лечения, ограничение двигательных нагрузок. Больному с подозрением на продолжение роста опухоли решается вопрос в каждом конкретном случае о целесообразности проведения повторной брахитерапии или применению ликвидирующей операции. Повторная брахитерапия может быть

применена 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-сканирование оболочек глаза;

При клинически подтвержденном диагнозе продолженный рост опухоли или рецидив в хориоидее повторная брахитерапия может быть начата не ранее чем через 8-12 месяцев после первого курса лучевого воздействия, после стихания лучевых реакций. Повторной брахитерапии могут подвергаться опухоли перекрываемые имеющимися β-ОА, предел лучевой нагрузки на склеру суммарно не должен превышать 2500 Гр.

304.5. Противопоказания к повторному проведению брахитерапии:

опухолевый очаг более 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.

304.6. Особенности установки β-ОА при локализации опухоли хориоидеи на периферии глазного яблока.

В случаях, когда опухоль локализуется на средней и крайней периферии, а также в ходе операции при установке β-ОА необходимо пересечение прямых или косых мышц, нами предложена модификация установки β-ОА. В таких случаях необходим дополнительный шов захватывающий рабочую пластинку аппликатора для его более плотного прилегания. П-образный шов накладывается атравматичной иглой с колющей поверхностью (6-0). Прямая мышца в соответствующем сегменте не фиксируется на свою рабочую поверхность, а остается прошитой на фиксирующем шве.

Все виды лечения больных с клинически установленным диагнозом меланомы хориоидеи производятся в ГУ НИИОиМР им. Н.Н. Александрова.

305. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за больными после проведения органосохраняющего лечения осуществляется 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Впоследствии больные наблюдаются 1 раз в 2 месяца до полной резорбции опухолевой ткани.

После формирования полноценного атрофического рубца больные наблюдаются 2 раза в год в течение 3 лет.

С четвертого года больные наблюдаются 1 раз в год.

После проведения энуклеации больные наблюдаются 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.

Методы обследования:

локальный осмотр при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – 1 раз в год.

ГЛАВА 37
РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С73)

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком щитовидной железы увеличилось с 668 в 1996 г. до 1064 в 2005 г. (в 1,6 раза). Из вновь заболевших раком этой локализации в 2005 г. 203 случая пришлось на мужское население и 861 – на женское. У 734 пациентов была установлена I стадия заболевания (69,0%), у 70 (6,6%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком щитовидной железы для всего населения республики составил в 2005 г. 10,9‰, для мужчин – 4,4‰, для женщин – 16,5‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 8,7‰, 3,8‰, 13,1‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 66 больных раком щитовидной железы (16 мужчин и 50 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 0,7‰, 0,3‰ – у мужчин и 1,0‰– у женщин, а стандартизованный – 0,4‰, 0,3‰, 0,5‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 2,9%, у мужчин – 1,6%, у женщин – 3,3 %. Соотношение смертности и заболеваемости раком щитовидной железы выглядело следующим образом: 0,06 – среди всего населения, 0,08 – у мужчин, 0,06– у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 11257 больных раком щитовидной железы (1886 мужчин и 9371 женщина). Болезненность в целом по республике составила 114,9‰, 41,2‰ – у мужчин и 179,6‰ – у женщин.

306. Общие положения.

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 2005 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 10,7:100 000 населения.

Дифференцированные морфологические формы рака щитовидной железы хорошо поддаются лечению и благоприятны в прогностическом отношении. Медуллярная, плоскоклеточная и недифференцированная карциномы характеризуются высоким метастатическим потенциалом и инвазивным ростом, а потому обычно трудно излечимы.

Выбор метода лечения определяется степенью распространения опухоли и ее морфологической принадлежностью.

307. Диагностика.

Дооперационный диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, результатах УЗИ шеи и тонкоигольной биопсии опухоли. Помимо этого к числу обязательных

диагностических методов исследования относятся рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, томография шеи и средостения, а также ларингоскопия.

По индивидуальным показаниям производится эзофагография (эзофагоскопия), бронхоскопия, компьютерная (ЯМР) томография шеи и средостения, пункционная или эксцизионная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи, остеосцинтиграфия, сканирование 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 ряде случаев целесообразно исследование концентрации ТТГ, трийодтиронина и тироксина в периферической крови.

307.1. Диагностические исследования при раке щитовидной железы (таблица 109).

Таблица 109

Исследование	Цель
Ультрасонография шеи (далее – 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-123, йод-131, таллий-201)
Компьютерная томография	Определение точных размеров, локализации и распространения опухоли
Ларингоскопия	Диагностика вовлечений в опухолевый процесс возвратного нерва
ЯМР 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

Интраоперационная диагностика включает: прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

На шее принято выделять шесть уровней лимфооттока:

Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.

Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).

Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).

Лимфоузлы заднего треугольника шеи.

Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.

Окончательный диагноз рака щитовидной железы определяют морфологическое изучение удаленного препарата и сцинтиграфия тела с I^{131}.

Распространение опухоли определяется по системе TNM.

308. Классификация TNM (UICC).

Классификация применима только для рака, который должен быть подтвержден гистологически. Регионарными считаются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.

308.1. T - первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль до (≤) 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T2 – опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным экстратиреоидным распространением (прорастание в подъязычные мышцы или перитиреоидитные мягкие ткани)

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв

T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию, либо медиастинальные сосуды

Все категории T могут подразделяться на

солитарную опухоль,

многофокусную опухоль (классификация по наибольшему узлу).

Анапластические (недифференцированные) карциномы всегда относят к категории Т4

Т4а – внутритиреоидная резектабельная анапластическая карцинома

Т4b – экстратиреоидная нерезектабельная анапластическая карцинома

308.2. 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 – поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфатические узлы (уровень VI).

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I-V).

pTN - гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.

308.3. M- отдаленные метастазы.

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются

M1 – отдаленные метастазы установлены

308.4. Группировка рака щитовидной железы по стадиям помимо категорий TNM учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных:

308.4.1. Папиллярный или фолликулярный рак.

Возраст больных до 45 лет:

стадия I (любая T, любая N, M0);

стадия II (любая T, любая N, M1.

Возраст больных 45 лет и более:

стадия I (T1N0M0);

стадия II (T2N0M0);

стадия III (T3N0M0, T1-3N1aM0);

стадия IVa (T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0);

стадия IVb (T4b, любая N, M0);

стадия IVc (любая T, любая N, M1).

308.4.2. Медуллярный рак:

стадия I (T1N0M0);

стадия II (T2-3N0M0);

стадия III (T1-3N1aM0);

стадия IVa (T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0);

стадия IVb (T4b, любая N, M0);

стадия IVc (любая T, любая N, M1).

308.4.3. 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).

309. 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.

310. Хирургическое лечение.

Показания:

в биоптате опухоли щитовидной железы обнаружены раковые клетки;

в увеличенном лимфатическом узле выявлен метастаз тиреоидного рака;

на ультразвуковых сканах определяются узловые новообразования гетерогенной структуры с неровными контурами и кальцинатами;

быстрый рост и плотная консистенция узла щитовидной железы;

увеличение и плотная консистенция лимфатического узла (узлов) шеи.

310.1. Принципы хирургического лечения.

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 фасциальном футляре и применением коагуляции мелких сосудов.

Выбор хирургического доступа осуществляется с учетом объема вмешательства и его возможных косметических последствий.

310.2. Объем операции.

Объем операции определяется степенью распространения опухолевого процесса, морфологическим вариантом карциномы и возрастом больных.

При медуллярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке во всех случаях показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия.

У больных папиллярным и фолликулярным раком с распространением опухоли T1-4N0-1M0-1 должна производится экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия. При солитарной микрокарциноме (T1N0M0, наибольший размер опухоли ≤10 мм)

допустима гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы.

Двусторонняя шейная лимфодиссекция должна выполняться у всех больных вне зависимости от размеров первичного очага, состояния лимфатических узлов и гистологической структуры опухоли.

310.3. Оперативные вмешательства при раке щитовидной железы (таблица 110).

Таблица 110

На щитовидной железе	На лимфатических узлах
Тотальная тиреоидэктомия Субтотальная тиреоидэктомия Гемитиреоидэктомия	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)

Нерадикальным хирургическим лечением считаются интракапсулярные операции, выполненные без удаления клетчатки и регионарных лимфатических узлов шеи.

311. Радиойодтерапия.

Применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

311.1. Обязательные условия для радиойодтерапии.

Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов.

Отмена гормональной терапии на 3-4 недели после операции.

Уровень ТТГ в крови должен быть больше 30 м ЕД/л.

Предварительный радиойодтест.

311.2. Показания к радиойодтесту.

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 (T1N0M0)

у лиц старше 50 лет при доказанном экстратиреоидном распространении опухоли и (или) множественных регионарных метастазах (pT4; pN1).

311.3. Предварительные исследования.

Уровень ТТГ, тиреоглобулина, кальция и фосфора в крови.

Общий анализ крови.

УЗИ шеи.

Рентгенография легких в двух проекциях.

Функция внешнего дыхания.

311.4. Обязательные условия.

За 30 мин. до приема I^{131} назначаются средства обволакивающие слизистую оболочку желудка и антиспазматические препараты.

311.5. Тест и его оценка.

Прием per os I^{131} с активностью от 3 до 10 Mbq. Если через 24 часа в области шеи накапливается более 20% I^{131}, то необходимо повторное хирургическое вмешательство для удаления резидуальной тиреоидной ткани. Если накопление I^{131} в остатках тиреоидной ткани выше 1%, то показан абляционный курс радиойодтерапии.

311.6. Радиойодтерапия для абляции тиреоидной ткани (таблица 111).

Таблица 111

Расчет активности I^{131}

Процент накопления I^{131} 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 I^{131} назначается тироксин per os из расчета 2,5 мкг на кг веса тела утром за 30 мин до еды и продолжается в последующие дни.

311.7. Сцинтиграфия тела.

Проводится на 4-8 день после приема I^{131} при остаточной активности в теле 40-100 МБК. До этого исследования пациент должен освободить кишечник и мочевой пузырь.

С помощью сцитиграфии могут быть обнаружены остатки тиреоидной ткани на шее, метастазы в легких, костях и др. органах.

311.8. Гормональный контроль.

Проводится на 10-12 неделе после тиреидэктомии:

ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л;

Т3- в пределах физиологических значений;

Т4 - выше нормы;

кальций, фосфор, тиреоглобулин.

311.9. Повторная радиойодтерапия.

За 4 недели до начала лечения отменяются приемы тироксина. Следует выполнить предварительные диагностические исследования:

ТТГ, тиреоглобулин, кальций и фосфор в крови;

общий анализ крови;

сонография шеи;

рентгенография легких в двух проекциях;

функция внешнего дыхания.

Радиойоддиагностика применяется при раке pT2 - 4N0M0 300-400 Mbq per os I^{131} и затем через 24-48 часов производится сцинтиграфия всего тела. Если метастазов, накапливающих I^{131}, не обнаружено (M0), то радиойодтерапию не следует проводить. Радиойодтерапия необходима при раке pT2-4N1M1. Для взрослых максимальная активность препарата составляет 7,5 Gbq I^{131}, а для детей 100 Mbq I^{131} на кг веса тела.

311.10. Контроль за эффективностью радиойодтерапии.

Каждые 6 месяцев выполняются общие клинические исследования, определение ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, кальция, общий анализ крови, УЗИ шеи. Каждые 24 месяца проводится радиойодиагностика (300-400 Mbq I^{131}) после предварительной отмены тироксина за 4 недели рентгенография легких в 2-х проекциях.

312. Дистанционная лучевая терапия.

312.1. Показания.

Предоперационная лучевая терапия показана у взрослых больных недифференцированным и плоскоклеточным раком щитовидной железы. Послеоперационное облучение целесообразно у больных недифференцированным и плоскоклеточным раком, если лучевая терапия в предоперационном периоде не проводилась, а хирургическое лечение осуществлялось недостаточно абластично.

312.3. Режимы лечения.

Предоперационная лучевая терапия должна проводиться в режиме укрупненного фракционирования (4 Гр) до суммарной очаговой дозы 20 Гр за 5 последовательных дней. При послеоперационном облучении разовая поглощенная доза составляет 2 Гр, а суммарная – 36-40 Гр.

Используется дистанционное облучение в статическом режиме с трех полей: переднего шейного с блоком гортани (12-16х14-20 см), и двух противолежащих медиастинальных (8-14х14-18 см) с блоком спинного мозга.

Адъювантную лучевую терапию целесообразно начинать на третьей-четвертой неделе послеоперационного периода.

313. Супрессивная терапия тироксином (далее – СТТ).

Применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами тироксина.

313.1. Обоснование.

ТТГ – фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавления секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов.

СТТ показана при папиллярном и фоликуллярном раке независимо от объема произведенной операции.

Для достижения супрессивного эффекта тироксин 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.

313.2. Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина.

Нормальной концентрацией ТТГ в крови считается 0,5-5,0 mU/l.

При СТТ уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,1-0,3 mU/l (умеренная СТТ).

Исследование концентрации ТТГ 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.

Эффективность СТТ оценивается по результатам радиойоддиагностики, данным сцинтиграфии, уровня тиреоглобулина в крови, УЗИ шеи, рентгенография легких.

313.3. Побочные эффекты СТТ.

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 частым осложнением СТТ являются сердечные нарушения: тахикардия, гипертрофия левого желудочка при физической нагрузке, увеличение риска предсердных фибрилляций.

При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.

313.4. Продолжительность СТТ.

Устанавливается индивидуально с учетом морфологической особенности карциномы, ее распространения, радикальности операции, возраста пациентов.

У детей, подростков, взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстратиреоидным раком при pT4N0-1M0-1 СТТ должна проводиться пожизненно.

У больных всех возрастов при фолликулярном раке со сниженной дифференцировкой при pT1-4N0-1M0-1 необходимо пожизненное применение СТТ.

Перевод больных с СТТ на заместительную терапию тироксином может быть произведен в следующих случаях:

При интратиреоидном папиллярном и фолликулярном раке (pT2-3N0-1M0) после радикальной операции и радиойоддиагностики, если в течение 15 лет не было прогрессирования заболевания;

При солитарной микрокарциноме (pT1N0-1aM0) папиллярного и фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов.

314. Заместительная гормональная терапия (далее – ЗГТ).

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.

314.1. Показания:

у лиц старше 65 лет (возможны скрыто протекающие заболевания сердца);

при побочных реакциях и осложнениях (остеопороз, сердечные заболевания), развившихся вследствие лечения супрессивными дозами тироксина;

в случаях достижения стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей более 10 лет, у взрослых – более 15 лет;

во всех других случаях, когда невозможна супрессивная терапия.

Доза тироксина при ЗГТ уровень тироксина в крови должен находиться в пределах 0,5-5,0 м ЕД/л. Рекомендуемая доза: 1,6 мкг на кг веса у взрослых, 2 мкг на кг массы у детей. Контроль за уровнем ТТГ в крови 1 раз в полгода. Заместительная терапия у больных раком щитовидной железы, как правило, проводится пожизненно.

315. Химиотерапия.

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном, фолликулярном и медуллярном раке щитовидной железы.

Лекарственное противоопухолевое лечение показано при анапластическом (недифференцированном) раке щитовидной железы с применением стандартных схем CAV, BAV, AB (таблица 112).

Таблица 112

Препараты	Разовая доза ($мг/м^2$)	Суммарная доза ($мг/м^2$)	Дни и способ введения
Циклофосфан	400	2400	6 введений через день внутримышечно
Доксорубицин	60	60	1-й день внутривенно
Винкристин	1,4	2,8	1-й и 8-й дни внутривенно
Блеомицин	30	30	1-й день внутривенно
Доксорубицин	60	60	1-й день внутривенно
Винкристин	1,4	1,4	1-й день внутривенно
Блеомицин	30	120	2 раза в неделю 4 введения внутримышечно
Доксорубицин	60	180	1-й, 8-й и 15-й дни внутривенно

При местно-распространенных опухолях (T4N0-1M0) целесообразно проведение курсов регионарной внутриартериальной химиотерапии через катетеризированный щито-шейный ствол.

ГЛАВА 38
ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ) (С81)

В течение последних десяти лет в Беларуси лимфомой Ходжкина заболевало 270-300 человек ежегодно. В 2005 г. в республике зарегистрировано 272 новых случая лимфомы Ходжкина: 134 – среди мужчин и 138 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 36 пациентов (13.2%) была установлена I стадия заболевания, у 134 (49.3%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости этой патологией для всего населения республики составил 2,8‰, для мужчин – 2,9‰, для женщин – 2,6‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 2,6‰, 2,7 ‰, 2,5‰ соответственно. В течение 2005 г. умерло 78 больных лимфомой Ходжкина (43 мужчины и 35 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике - 0,8‰, у мужчин – 0,9‰, у женщин – 0,7‰, а стандартизованный – 0,6‰, 0,8‰, 0,5‰ соответсвенно. Одногодичная летальность для всего населения была 7,5%, у мужчин – 8,5%, у женщин – 6,7%. Соотношение смертности и заболеваемости лимфогранулематозом выглядело следующим образом: 0,29 – среди всего населения, 0,32 – у мужчин, 0,25 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 3584 больных (1581 мужчина и 2003 женщины). Болезненность в целом по республике составила 36,6‰, 34,5‰ – у мужчин и 38,4‰ – у женщин.

316. Гистологическая классификация.

Диагноз должен быть установлен гистологически. Только конкретное описание диагностических клеток Березовского–Рид–Штернберга и клеток сопровождения с вовлечением фиброзной ткани или без него 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, 2001 г.):

316.1. Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания.

316.2. Классическая лимфома Ходжкина:

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание;

классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз;

классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная;

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.

317. Клиническое стадирование.

Цель стадирования – распределение 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.

317.1. К лимфатическим структурам относятся:

лимфатические узлы;

Вальдейерово кольцо;

селезенка;

аппендикс;

вилочковая железа;

пейеровы бляжки.

317.2. Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей, обозначается символом E.

317.3. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (таблица 113).

Таблица 113

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 (не регионарных) лимфатических узлов.

Примечание.

Поражение легкого, ограниченное одной долей или корнем легкого, в сочетании с лимфаденопатией на той же стороне либо односторонний плевральный выпот с или без поражения легкого, но с прикорневой лимфаденопатией, расцениваются как локальное экстралимфатическое распространение болезни (Е).

Поражение печени и костного мозга всегда расцениваются как диффузное экстранодальное распространение болезни (IV стадия).

317.3.1. Симптомы А и Б.

Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся:

Необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев.

Необъяснимые подъемы температуры выше 38^{o}С в течение 3 дней.

Профузные ночные поты.

318. Диагностические мероприятия.

Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации, "алкогольных" болей (появление болей в зонах поражения после приема даже небольшого количества алкоголя) и темпу роста лимфатических узлов.

Тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, подколенных, бедренных, локтевых, затылочных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (небные миндалины, носоглотка).

Эксцизионная биопсия. Для исследования берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для начальной диагностики недостаточна.

Рентгенография органов грудной клетки.

УЗИ: всех групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные;

брюшной полости с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости.

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, мочевина, билирубин, общий белок, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок).

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости). Цитологического исследования недостаточно.

Сцинтиграфия с галлием.

Биопсия печени выполняется обязательно при: 1) исключительно поддиафрагмальной локализации процесса; 2) при уровне щелочной фосфатазы > 230 Ед/л; 3) и у больных в возрасте > 40 лет и отсутствии медиастинального поражения.

При формулировке окончательного диагноза обязательно указываются стадия, наличие или отсутствие В-симптомов, зон массивного поражения, вовлечение селезенки и экстранодальных областей.

318.1. Факторы риска.

Наиболее значимыми факторами риска, определяющими прогноз болезни, являются:

массивное поражение средостения: МТИ (медиастинально-торакальный индекс) ≥ 0,33 (по данным рентгенографии) или опухоль средостения ≥ 7,5 см (по данным КТ). МТИ определяется как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6-го грудных позвонков на стандартной прямой рентгенограмме;

массивное поражение селезенки (наличие 5 и более очагов, диффузная инфильтрация органа);

экстранодальное поражение;

СОЭ ≥ 30 мм/ч в стадии Б и СОЭ ≥ 50 мм/ч при стадии А;

поражение 3 и более лимфатических областей;

наличие отдельных лимфатических узлов диаметром > 5 см;

возраст > 60 лет.

Термин «область» (area) является более широким, чем термин «зона» (region). На V Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001 г. на это было обращено особое внимание. Термин «зона» используется для обозначения анатомических зон, по которым устанавливается стадия болезни в соответствии с классификацией Ann Arbor. Например, подчелюстные лимфатические узлы, надключичные или подключичные лимфатические узлы. Область может включать в себя одну или несколько зон (рисунок 12, таблица 114).

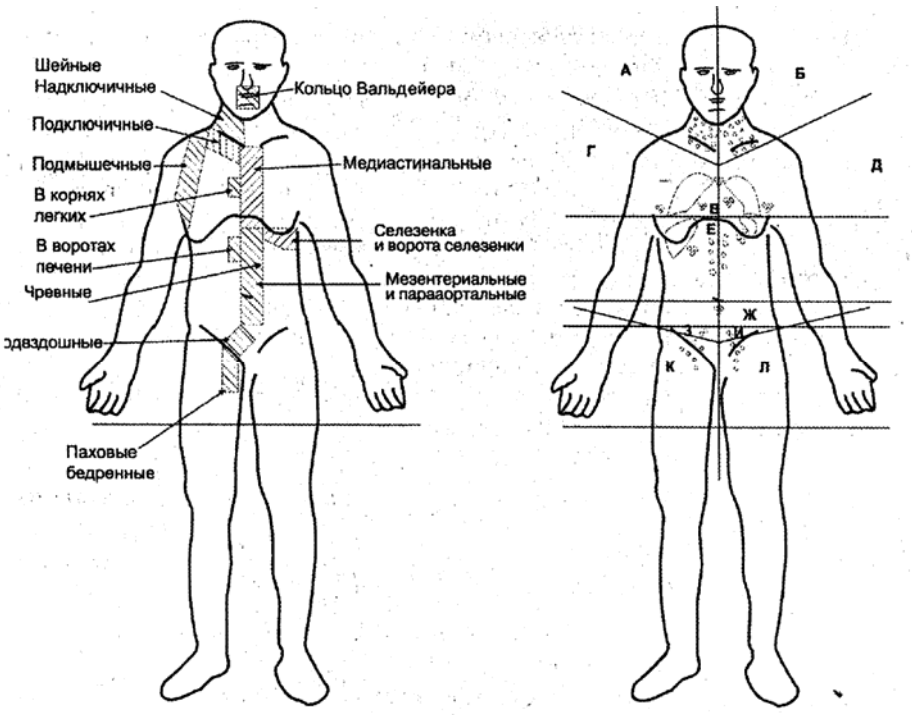


Рисунок 12. Зоны (слева) для определения стадии лимфомы и области (справа) для определения прогностической группы

Таблица 114

Зоны и области лимфатических узлов

Одной зоной (region) лимфатических узлов являются:	Одной областью (area) лимфатических узлов являются:
Правые шейные + надключичные + околоушные + затылочные лимфатические узлы Левые шейные + надключичные + околоушные + затылочные лимфатические узлы Правые подключичные лимфатические узлы Левые подключичные лимфатические узлы Правые подмышечные лимфатические узлы Левые подмышечные лимфатические узлы Правые подколенные лимфатические узлы Левые подколенные лимфатические узлы Правые локтевые и плечевые лимфатические узлы Левые локтевые и плечевые лимфатические узлы Медиастинальные лимфатические узлы Лимфатические узлы правого/левого корня легкого Парааортальные лимфатические узлы Мезентериальные лимфатические узлы Правые подвздошные лимфатические узлы Левые подвздошные лимфатические узлы Правые паховые + бедренные лимфатические узлы Левые паховые + бедренные лимфатические узлы	А. Правые шейные + над- и подключичные лимфатические узлы Б. Левые шейные + над- и подключичные лимфатические узлы В. Лимфатические узлы правого/левого корня легкого + медиастинальные лимфатические узлы Г. Правые подмышечные лимфатические узлы Д. Левые подмышечные лимфатические узлы Е. Верхние абдоминальные лимфатические узлы: чревные + ворот селезенки + ворот печени + селезенка Ж. Нижние абдоминальные лимфатические узлы: парааортальные + мезентериальные З. Правые подвздошные лимфатические узлы И. Левые подвздошные лимфатические узлы К. Правые паховые + бедренные лимфатические узлы Л. Левые паховые + бедренные лимфатические узлы

319. Общие принципы лечения больных лимфомой Ходжкина.

Лечение больных проводится с учетом стадии заболевания и факторов риска (рисунок 13).

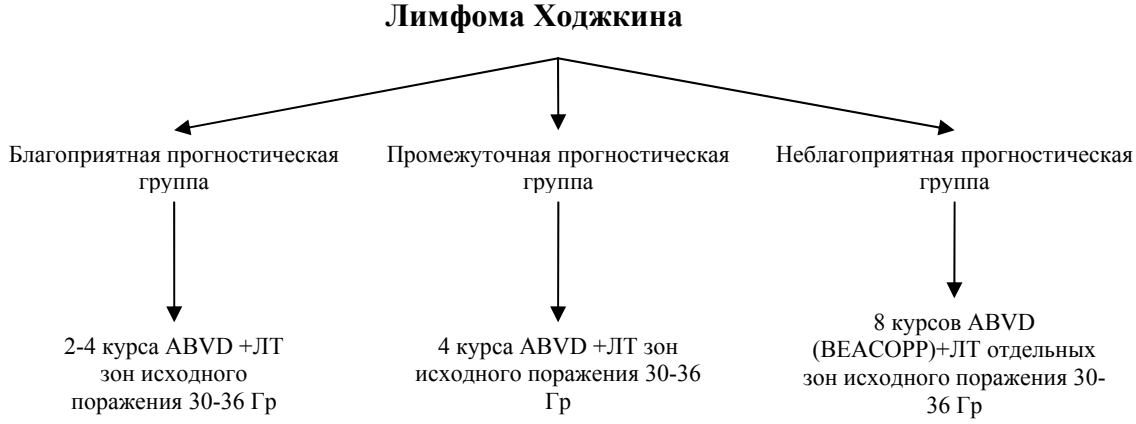


Рисунок 13. Общая схема лечения лимфомы Ходжкина.

Лечение больных лимфогранулематозом 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 30-36 Гр). Стандартной схемой химиотерапии для лечения больных благоприятной и промежуточной прогностической группы в настоящее время является схема ABVD. Для лечения больных неблагоприятной прогностической группы предпочтительной является схема BEACOPP.

Схема ABVD:

Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в в течение 20-30 мин, дни 1-й и 14-й.

Блеомицин 10 мг/м^2 в/в в течение 10 мин, дни 1-й и 14-й.

Винбластин 6 мг/м^2 в/в струйно, дни 1-й и 14-й.

Дакарбазин 375 мг/м^2 в/в в течение 15-30 мин, дни 1-й и 14-й.

Перерыв между курсами 2 недели. Начало следующего курса на 15-й день после предшествующего введения цитостатиков.

Схема BEACOPP:

Циклофосфамид 650 мг/м^2 в/в в течение 20-30 мин, день 1-й.

Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в, день 1-й.

Этопозид 100 мг/м^2 в/в, дни 1-й, 2-й и 3-й.

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

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

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

Блеомицин 10 мг/м^2 в/в, день 8-й.

При отсутствии прокарбазина допустимо в этой схеме введение дакарбазина 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

Следующим обязательным компонентом лечения является лучевая терапия. Облучению подвергаются только зоны, исходно вовлеченные в опухолевый процесс. Пациентки молодого возраста, у которых имеется поражение подвздошных лимфатических узлов, должны быть информированы о возможности сохранения детородной функции путем хирургического перемещения яичников из зоны облучения.

При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда следует обсуждать вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

319.1. Лечение больных благоприятной прогностической группы.

К благоприятной прогностической группе относятся больные с IA и IIA стадией без факторов риска.

Программа лечения: 2-4 курса ABVD + облучение зон исходного поражения в дозе 30–36 Гр. Интервал 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. Суммарная очаговая доза (СОД) зависит от эффекта химиотерапии: при полной регрессии опухоли – 30 Гр, при частичной – 36 Гр. На зоны исходно больших конгломератов СОД может быть доведена до 40 Гр .

319.2. Лечение больных промежуточной прогностической группы.

В эту группу включаются больные с I и II стадией и наличием хотя бы одного фактора риска:

массивное поражение средостения: МТИ (медиастинально-торакальный индекс) ≥ 0,33 (по данным рентгенографии) или опухоль средостения ≥ 7,5 см (по данным КТ);

массивное поражение селезенки (наличие 5 и более очагов, диффузная инфильтрация органа);

экстранодальное поражение;

СОЭ ≥ 30 мм/ч в стадии Б и СОЭ ≥ 50 мм/ч при стадии А;

поражение 3 и более лимфатических областей;

наличие отдельных лимфатических узлов диаметром > 5 см или конгломерата лимфатических узлов размером > 10 см;

возраст > 60 лет.

Программа лечения: 4 курса ABVD + облучение зон исходного поражения в СОД 30–36 Гр. Интервал 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 зависит от эффекта химиотерапии: при полной регрессии опухоли – 30 Гр, при частичной – 36 Гр. На зоны исходно больших конгломератов СОД может быть доведена до 40 Гр.

319.3. Лечение больных неблагоприятной прогностической группы.

В группу с неблагоприятным прогнозом включаются больные с III и IV стадиями заболевания.

Программа лечения: 8 курсов ABVD или BEACOPP + облучение отдельных зон исходного поражения (первичные размеры опухоли > 7,5 см или зоны, в которых после 8 курсов химиотерапии остались патологически измененные лимфатические узлы) в СОД 30–36 Гр. Интервал между курсами химиотерапии 2 недели. Начало лучевой терапии через 3 недели после завершения химиотерапии. Облучение проводится 5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр. Облучаются также очаги поражения скелета.

319.4. 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 могут быть разделены на 2 группы:

ранние с первой полной ремиссией продолжительностью < 12 месяцев

поздние в первой полной ремиссии продолжительностью > 12 месяцев.

При лечении поздних рецидивов, развившихся после нескольких лет полной ремиссии, используются те 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 химиотерапии используются как режимы 1-й линии (ABVD, BEACOPP), так и 2-й линии. При возникновении рецидива необходимо, прежде всего, решать вопрос о возможности применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Для химиотерапии 2-й линии используются режимы DHAP, Dexa-BEAM. Возможно применение ритуксимаба (375 мг/м^2 внутривенно, первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч – 1, 8, 15, 22 дни).

DHAP:

Дексаметазон 30 мг/м^2 внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

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

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

Интервал между курсами 21-28 дней.

Dexa-BEAM:

Дексаметазон по 8 мг 3 раза в день внутрь 1-10 день.

Кармустин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 1 ч 2-й день.

Мелфалан 20мг/м^2 внутривенно струйно 3-й день.

Этопозид 75 мг/м^2 внутривенно в течение 1 ч 4-7 день.

Цитарабин 100 мг/м^2 внутривенно в течение 1 ч каждые 12 часов (всего 8 введений) 4-7 день.

Гемопоэтический и колониестимулирующий фактор с 14 дня до отстройки кроветворения: кол-во лейкоцитов> 1000/мл^3, кол-во нейтрофилов> 500/мл^2.

Аналогичная терапевтическая тактика применяется и в отношении больных с первично резистентным течением болезни, т.е. у пациентов, не достигших полной ремиссии после первого лечения или с прогрессированием в ходе лечения.

320. Наблюдение, сроки и объем обследования.

После завершения лечения контрольное обследование больных проводится в следующие сроки:

анамнез и физикальное обследование – каждые три месяца на первом году, каждые шесть месяцев в течение последующих трех лет, затем один раз в год;

лабораторные анализы в том же объеме, как и перед началом лечения, и 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; дальнейшее 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, и в дальнейшем раз в пять лет;

при облучении лимфоколлекторов, расположенных выше диафрагмы, женщинам, в пременопаузальном периоде, особенно в возрасте до 25 лет – должен проводиться скрининг на индуцированный рак молочной железы клинически, а после 40-50 лет – выполняться маммография.

ГЛАВА 39
НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (С82-С85)

В течение последних десяти лет максимальное число заболевших этой группы лимфом составило 525 человек в 1998 году, минимальное – 414 в 1996 году. В среднем в течение десяти лет ежегодно заболевало 450-465 человек. В 2005 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 513 новых случаев заболеваний неходжкинскими лимфомами (далее – НХЛ): 264 – среди мужчин и 249 – среди женщин. Из числа вновь выявленных больных у 65 пациентов (12,7%) была установлена I стадия заболевания, у 129 (25,1%) – II. Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики этой патологией составил 5,2‰, для мужчин – 5,8‰, для женщин – 4,8‰. Стандартизованные показатели заболеваемости – 3,6‰, 4,6‰, 2,9‰, соответственно. В течение 2005 г. умерло 311 больных неходжкинскими лимфомами (159 мужчин и 152 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 3,2‰, 3,5‰ – у мужчин и 2,9‰ – у женщин, а стандартизованный – 2,0‰, 2,7‰, 1,5‰ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 33,2%, у мужчин – 37,4%, у женщин – 28,2%. Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,61 – среди всего населения, 0,60 – у мужчин, 0,61 – у женщин. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2542 больных (1181 мужчина и 1361 женщина). Болезненность в целом по республике составила 25,9‰, 25,8‰ – у мужчин и 26,1‰ – у женщин.

321. Гистологическая классификация.

Диагноз заболевания устанавливается на основании морфологического исследования опухолевой ткани с иммунофенотипированием.

Целью иммунофенотипирования является определение В- и Т-клеточного происхождения опухоли, а также уровня нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Этот метод исследования рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики НХЛ.

В настоящее время в клинической практике для характеристики вариантов НХЛ используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 года. Морфологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ.

321.1. Классификация ВОЗ неходжкинских лимфом (2001 год) (таблица 115).

Таблица 115

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и NK-клеточные лимфомы
Лимфомы из предшественников В-клеток: лимфобластная из В-клеток предшественников лимфома	Лимфомы из предшественников Т-клеток: лимфобластная из Т-клеток предшественников лимфома; бластная NK-клеточная лимфома.
Лимфомы из зрелых В-клеток: мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки; экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома); нодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны; фолликулярная лимфома; лимфома из клеток мантийной зоны; В-крупноклеточная диффузная лимфома: (медиастинальная (тимическая), интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома); первичная экссудативная лимфома; лимфома Беркитта.	Т-клеточные и NK-клеточные лимфомы: Т-клеточная лимфома взрослых; экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип; Т-клеточная лимфома энтеропатического типа; гепатоспленическая Т-клеточная лимфома; подкожная панникулоподобная Т-клеточная лимфома; грибовидный микоз/синдром Сезари; периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая; первичная крупноклеточная анапластическая кожная лимфома; ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; анапластическая крупноклеточная лимфома.

В отличие от болезни Ходжкина, к экстранодальным неходжкинским лимфомам относятся опухоли, развивающиеся изначально в любых органах и тканях, кроме лимфатических узлов. При неходжкинских лимфомах поражение кольца Пирогова-Вальдейера, тимуса, селезенки, пейеровых бляшек относится к экстранодальным поражениям.

322. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (таблица 116).

Таблица 116

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 (не регионарных) лимфатических узлов.

322.1. Классификация лимфом желудочно-кишечного тракта (таблица 117).

Таблица 117

I стадия	Опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта: одиночный первичный очаг; множественные первичные очаги в пределах одного органа.
II стадия II_1 II_2 II_E	Опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта, вовлечение лимфатических узлов: локальные лимфатические узлы (парагастральные в случае поражения желудка; параинтестинальные для лимфом любого отдела кишечника); отдаленные лимфатические узлы (мезентериальные для лимфом кишечника, параортальные, паракавальные, тазовые, подвздошные и др. в пределах брюшной полости и забрюшинного пространства); пенетрация серозного покрова в сочетании или без прорастания прилежащих органов и тканей (II_E поджелудочная железа, II_E ободочная кишка, II_E печень).
IV стадия	Поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата

На прогноз заболевания оказывает влияние также и целый ряд клинических характеристик, которые определяются международным прогностическим индексом (далее – МПИ).

322.2. Международный прогностический индекс (МПИ):

возраст – 60 лет и старше;

повышение уровня ЛДГ (любое значение выше нормы);

экстранодальное поражение > одного;

общее состояние больного, соответствующее 2-3 степени по шкале ECOG;

III–IV стадии болезни.

Каждый показатель МПИ оценивается в 1 балл. Наличие двух и более баллов отрицательно сказываются на прогнозе заболевания, независимо от морфологического варианта опухоли.

323. Диагностические мероприятия.

Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации и темпу роста лимфатических узлов.

Тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных,

подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, бедренных, локтевых, затылочных, кубитальных, брахиальных, подколенных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (состояние небных миндалин и носоглотки) + фиброларингоскопия.

Эксцизионная биопсия. Для исследования берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие группы лимфатических узлов. Проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли. Морфологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ. Для иммуногистохимического исследования (на срезах из парафиновых блоков) необходим следующий минимальный набор антител: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20, CD23, CD30, CD45, CD79A, Cyclin D1, TdT, Mib1 (Ki 67). Пункционная биопсия для начальной диагностики недостаточна. Однако у больных, требующих немедленного лечения, допустимо ограничиться только цитологическим исследованием.

Рентгенография органов грудной клетки.

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 органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза.

Сцинтиграфия с галлием.

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, мочевина, билирубин, общий белок, АсАТ,АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, K, Na, Ca).

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) и миелограмма. Цитологического исследования недостаточно.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С.

323.1. При некоторых особых клинических вариантах НХЛ требуется проведение специфических дополнительных методов обследования.

При поражении оболочек спинного и головного мозга:

осмотр невропатолога;

люмбальная пункция с определением клеточности ликвора, цитологическое и биохимическое исследование;

КТ или МРТ головного и/или уровня поражения спинного мозга.

При первичном поражении одного из отделов желудочно-кишечного тракта дополнительно должны быть обследованы все его отделы.

При поражении яичка:

УЗИ второго яичка;

люмбальная пункция.

Следует отметить, что риск поражения центральной нервной системы увеличивается при массивном поражении средостения, яичек, придаточных пазух, лейкемической трансформации костного мозга, лимфоме из клеток мантии, лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта. В этих случаях всегда следует обсуждать вопрос о диагностической люмбальной пункции с одновременным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона.

Дополнительному исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых больной испытывает дискомфорт.

324. Лечение НХЛ.

Выбор тактики лечения больных НХЛ определяется на основании уточнения специфического типа лимфомы с учетом при необходимости клеточного подварианта опухоли, локализации очагов поражения (рисунок 14).

Основным методом лечения НХЛ является химиотерапия, применяемая в виде комбинаций различных цитостатических препаратов. Лечение чаще всего проводится короткими курсами с интервалами 2 – 3 недели. Для определения чувствительности опухоли к каждому конкретному виду химиотерапии необходимо провести не менее двух циклов лечения. При отсутствии эффекта после двух циклов обоснован переход на другой режим химиотерапии. Изменение режима химиотерапии требуется и в ситуации, если после значительного уменьшения размеров лимфатических узлов после очередного курса лечения происходит их увеличение в интервале между курсами, что должно рассматриваться как резистентность опухоли к использовавшейся комбинации цитостатиков. При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда следует обсуждать вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

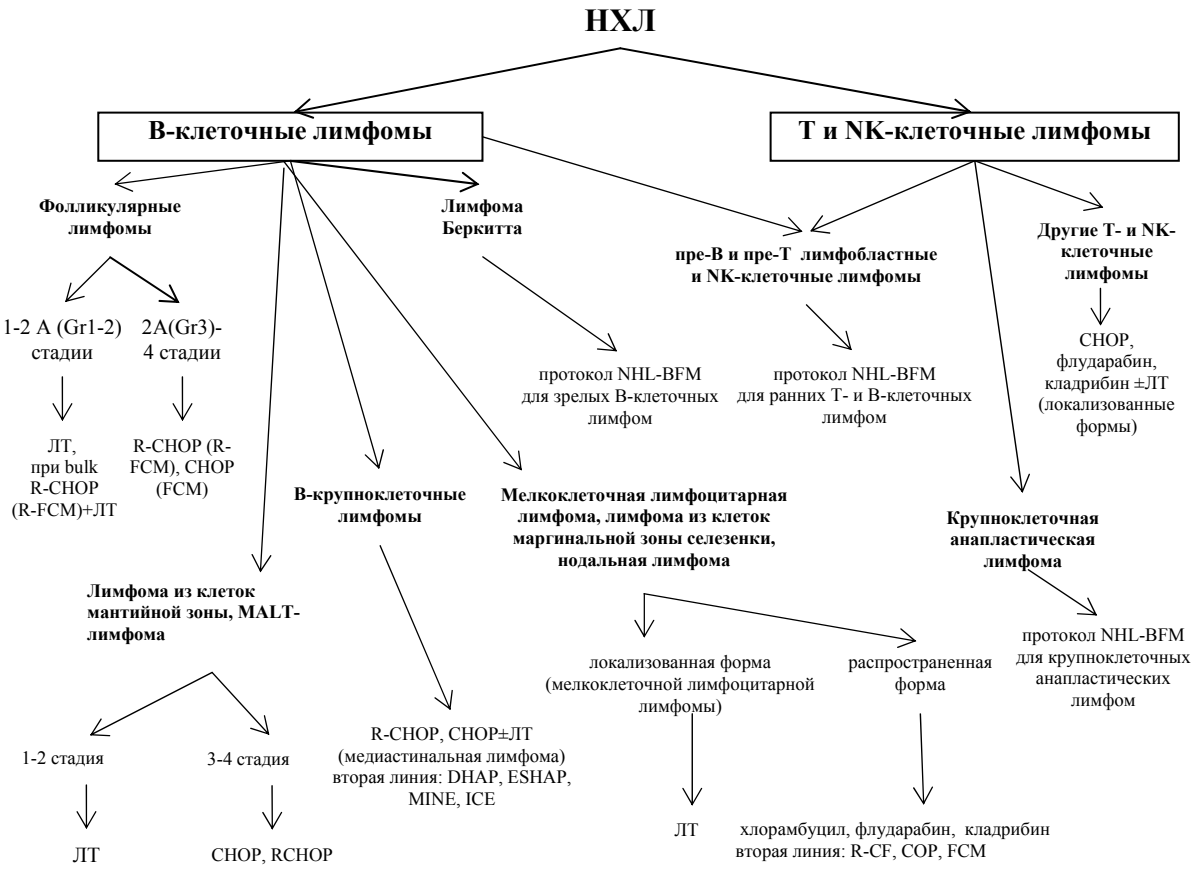


Рисунок 14. Общая схема лечения неходжкинских лимфом

325. Фолликулярная лимфома.

Фолликулярные лимфомы среди всех НХЛ составляют 22 – 25%, является опухолью из клеток фолликулярных центров (центроцитов/клеток с расщепленным ядром и центробластов/клеток с нерасщепленным ядром), определяющим является нодулярный характер роста и подтверждение В-клеточной природы опухоли. Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD5+/-; CD10+/-; CD19+; CD20+; CD21+; CD22+; CD23+/-; CD24+; CD103-; FCM-7+; cCD38-; BCL2+; иммуноглобулины slg(A,G) – не всегда, clg – обычно отсутствует. При данном варианте также отмечается экспрессия CD79a.

325.1. Международный прогностический индекс для фолликулярной лимфомы (FLIPI) (таблица 118).

Таблица 118

Фактор риска	Значение
Возраст	> 60 лет
Стадия (Ann Arbor)	III или IV
Уровень гемоглобина	< 120 г/л
Уровень ЛДГ	повышение уровня (любое значение выше нормы);
Кол-во экстранодальных поражений	> 4-х

Каждый параметр оценивается в 1 балл. Низкий риск – 0-1 балл; промежуточный риск – 2-3 балла; высокий риск – 4-5 баллов.

325.2. I-IIA (I и II степень дифференцировки) стадии.

Методом выбора лечения является лучевая терапия. При планировании облучения следует исходить из положения, что с помощью лучевой терапии больные с I и II стадиями опухолевого процесса могут быть излечены. Поэтому помимо зон поражения облучают также и смежные области с использованием крупнопольной техники облучения. Режим облучения: разовая доза 1,8 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 36 Гр.

При наличии большого объема опухоли (размер отдельных лимфатических узлов более 5 см) лечение начинают с химиотерапии, используя режимы, применяемые при распространенных формах заболевания (CHOP или FCM, предпочтительно в сочетании с ритуксимабом). После 4 – 6 курсов химиотерапии проводится облучение зон поражений и смежных областей в суммарной очаговой дозе 36 Гр.

325.2.1. Для лечения могут использоваться следующие варианты комбинированной химиотерапии:

325.2.1.1.CHOP:

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

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

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

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

325.2.1.2.FCM:

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

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

Митоксантрон 8 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

325.2.1.3.R – CHOP:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

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

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

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

Преднизолон 60 мг/м^2 в 1-й день в/в до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

325.2.1.4.R-FCM:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

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

Митоксантрон 8 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

325.3. IIA (III степень дифференцировки) – IIB стадии.

Лечение этих больных начинают с химиотерапии с использованием схем CHOP или FCM в сочетании с ритуксимабом. Проводится 6 – 8 курсов с интервалом 3 недели. Завершающим этапом лечения является лучевая терапия. Облучению подвергаются только зоны исходного поражения. Разовая доза 1,8 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 36 Гр.

325.4. III – IV стадии

325.4.1. Терапевтическая стратегия в отношении распространенных стадий фолликулярных В-клеточных НХЛ остается до настоящего времени предметом дискуссий, поскольку вследствие низкой чувствительности этих вариантов опухоли к цитостатическим препаратам лечение у подавляющего большинства больных имеет паллиативный характер. Медленное развитие опухоли и длительное бессимптомное течение болезни, а также отсутствие убедительных данных о том, что раннее начало лечения улучшает выживаемость больных, дают основание в большинстве случаев придерживаться тактики наблюдения. Это означает, что для больных с III и IV стадиями НХЛ низкой степени злокачественности установление диагноза не является основанием для немедленного начала лечения.

325.4.2. Показанием для начала терапевтического вмешательства является наличие одного из следующих критериев:

В-симптомы;

обусловленная лимфомой цитопения: число нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови $< 1{,}5 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л и содержание гемоглобина < 90 г/л;

объективно зарегистрированный быстрый рост опухоли: увеличение на 50% и более в течение полугода;

опухоль больших размеров: отдельные лимфатические узлы ≥ 5 см, средостение ≥ 7,5 см.

325.4.3. Для лечения могут быть использованы следующие варианты полихимиотерапии CHOP, FCM. При III стадии процесса, когда предполагается возможное достижение полной ремиссии или длительной безрецидивной выживаемости, следует использовать Ритуксимаб в сочетании со схемами CHOP, FCM. Химиотерапия проводится до достижения максимального эффекта, и затем проводятся два дополнительных курса.

325.4.4. При наличии противопоказаний к проведению комбинированной химиотерапии может использоваться монохимиотерапия хлорамбуцилом.

Возможные режимы применения:

6 мг/м^2 (суточная доза 10 мг) ежедневно внутрь или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400-500 мг.

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

При лечении хлорамбуцилом не исключается одновременное применение преднизолона.

325.4.5. 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/м^2 внутрь с быстрой отменой в течение 3-4 дней. Повторяют лечение каждые 3-4 недели.

326. В-крупноклеточные лимфомы.

326.1. В-крупноклеточные диффузные лимфомы.

В-крупноклеточные диффузные лимфомы составляют 30–40% всех НХЛ. Характеризуются следующими иммунофенотипическими маркерами: CD5-; CD10-/+; CD19+; CD20+; CD21+; CD22+; CD23+/-; CD24+; CD103-; FCM-7+; cCD38-; BCL6+; BCL2-/+; иммуноглобулины: мембранные (чаще IgM) – чаще положительные, clg – чаще отсутствуют. При данном варианте также отмечается экспрессия CD79a. Экспрессия CD30 является вариабельной, примерно в 10% случаев выявляется мембранный антиген CD5+. Отсутствие у этих больных ядерной экспрессии циклина D1 или транслокации t(11;14) позволяет исключить бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии фолликулов.

326.1.1. При планировании лечения следует исходить из положения, что больные с этим вариантом НХЛ, независимо от стадии заболевания, являются потенциально излечимыми. Лечение их всегда начинается с химиотерапии с использованием схемы CHOP в комбинации с ритуксимабом (R-CHOP).

R-CHOP:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

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

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

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

Преднизолон 60 мг/м^2 в 1-й день в/в до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Курсы повторяют каждые 3 недели, т.е. начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего. Число курсов 6-8.

У больных I–II стадий при отсутствии больших исходных опухолевых очагов, если полная ремиссия достигнута после двух курсов лечения, общее число курсов может быть сокращено до 4-х.

326.1.2. У больных с III–IV стадиями при наличии большой массы опухоли до начала основного лечения обязательно проводится циторедуктивный курс (на фоне гидратации 1,5-2 л/м^2):

Циклофосфамид 200 мг/м^2 (1 ч) внутривенно в 1, 2 дни.

Дексаметазон 5 мг/м^2 внутрь 1, 2 дни.

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь 3, 4, 5 дни.

Аллопуринол 600-800 мг внутрь, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Сразу же (на 6-й день) после проведения циторедуктивного курса начинается лечение по схеме R-CHOP.

При проведении химиотерапии следует стремиться к достижению полной ремиссии. Необходимо избегать снижения доз цитостатических препаратов и удлинения интервалов между курсами. При склонности к нейтропении показано использование с профилактической целью гемопоэтических ростковых факторов.

326.1.3. Через 3-4 недели после завершения химиотерапии проводится лучевая терапия на остаточные очаги и на зоны поражения с большой исходной массой опухоли. Разовая очаговая доза 1,8 Гр, суммарная – 30-36 Гр.

326.1.4. Если в ходе химиотерапии не удается достигнуть полной ремиссии, обязательно обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии. В ситуации, когда больной не подлежит этому методу лечения, проводится лучевая терапия на зоны с остаточной опухолью и на области и на зоны поражения с большой исходной массой опухоли. Оправдано также использование химиотерапии 2-й линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE).

326.1.4.1. DHAP:

Дексаметазон 30 мг/м^2 внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

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

Цитарабин по 2000 мг/м^2 внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м^2) с постгидратацией. Интервал между курсами 21-28 дней.

326.1.4.2. ESHAP:

Этопозид 40 мг/м^2 внутривенная 60-минутная инфузия 1, 2, 3, 4-й дни.

Метилпреднизолон (медрол) 500 мг/м^2 внутривенно 15-минутная инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Цисплатин 25 мг/м^2/день, 1, 2, 3, 4-й дни, 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин 2000 мг/м^2 внутривенная 2-3-часовая инфузия, начинается непосредственно после окончания инфузии цисплатина, 5-й день с постгидратацией.

Интервал между курсами 21-28 дней.

326.1.4.3. MINE:

Месна 400 мг/м^2/день внутривенно струйно часы 0, 4, 8, день 1, 2, 3.

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

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

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

Интервал между курсами 21-28 дней.

326.1.4.4. ICE:

Этопозид 100 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия 1 ч, 1, 2, 3-й дни.

Ифосфамид 5 г/м^2 внутривенная инфузия 24 часа, 2-й день с пред- и постгидратацией.

Месна 5 г/м^2 внутривенная инфузия 24 часа, 2-й день.

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин 2-й день.

Интервал между курсами 21-28 дней.

326.2. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома является одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Локализуется в переднем средостении и исходит из вилочковой железы, а физиологическими представителями клеток лимфомы являются В-клетки тимуса. Лечение проводится соответственно терапии В-крупноклеточных диффузных лимфом с использованием схемы R-CHOP. Число курсов 6-8. При этом варианте лимфом после завершения химиотерапии обязательно проводится облучение средостения в СОД 40 Гр, чтобы уменьшить риск возникновения локального рецидива.

326.3. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома является также одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Встречается крайне редко. Характеризуется агрессивным течением и имеет неблагоприятный прогноз. Поражает кожу,

легкие, почки, надпочечники, центральную нервную систему. Лечение не разработано. Оправдано использование тех же схем химиотерапии, что и при других вариантах В-крупноклеточных лимфом.

327. Первичная экссудативная лимфома.

Проявляется обычно экссудативными выпотами без наличия опухолевых масс (лимфоаденопатии, органного поражения).

Для лечения используются, как правило, антрациклин содержащие схемы химиотерапии, в частности, CHOP, R–CHOP. Прогноз крайне неблагоприятный.

328. 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 идентична хроническому лимфолейкозу (В-ХЛЛ), что и обусловливает одинаковую лечебную тактику. Часто на фоне этого варианта лимфомы развиваются сопутствующие заболевания, обусловленные имеющимся иммунодефицитом (пневмонии, бронхиты и другие воспалительные процессы). Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD5+; CD10-; CD19+; CD20+/-; CD21+; CD22-/+; CD23+; CD24+; CD103-; FCM-7-; cCD38-; иммуноглобулины: slg (M+/D) – слабо; clg – обычно отсутствуют. При данном варианте также отмечается экспрессия CD79b. Клетки с фенотипом, соответствующим В-ХЛЛ, в нормальных покоящихся и реагирующих на антигенные воздействия лимфатических узлах крайне редки.

Основным гематологическим показателем является лимфоцитоз (абсолютное количество лимфоцитов более 5000 в 1 мкл). В лейкоцитарной формуле процент морфологически зрелых лимфоцитов составляет от 45 до 95%. По мере прогрессирования заболевания нарастает лейкоцитоз, относительный и абсолютный лимфоцитоз, нейтропения, наблюдается нормохромная анемия и/или тромбоцитопения, пролимфоциты < 10%. Лимфоцитоз в костном мозге > 30%.

328.1. Системы стадирования (таблицы 119-120.

Таблица 119

Система стадирования по Binet

Стадия	Клиническая характеристика	Медиана выживаемости (годы)
A	Гемоглобин ≥ 10 г/л, тромбоциты ≥100×10^9/л и поражение менее 3 зон	>10

B	Гемоглобин ≥ 10 г/л, тромбоциты ≥100×10^9/л и поражение более 3 зон	6
C	Гемоглобин < 10 г/л, тромбоциты <100×10^9/л или оба (независимо от количества пораженных зон)	2

Таблица 120

Система стадирования по Rai

Стадия	Группа риска	Клиническая характеристика	Медиана выживаемости (годы)
0	низкий риск	только лимфоцитоз в периферической крови и костном мозгу	> 10
I	средний риск	лимфоцитоз и увеличенные л/у	6
II		лимфоцитоз и увеличенная селезенка и/или печень	
III	высокий риск	лимфоцитоз и анемия (гемоглобин < 11 г/л)	2
IV		лимфоцитоз и тромбоцитопения (тромбоциты < 100×10^9/л)	

328.2. Для лечения больных с истинно локализованным процессом (Binet A,B; Rai 0, I, II без симптомов) стандартного лечения нет. Возможно использование выжидательной тактики с контрольным обследованием больного каждые 3 мес. При быстром прогрессировании болезни (удвоение количества лимфоцитов в срок до 12 мес) назначается химиотерапия.

328.2.1. Начинают лечение с монотерапии.

328.2.1.1. Хлорамбуцил (6 мг/м^2 внутрь ежедневно 5 дней в неделю до суммарной дозы 400-500 мг или 16 мг/м^2 ежедневно 5-дневными курсами с интервалом 3-4 недели).

328.2.1.2. Флударабин (25 мг/м^2 внутривенно 5 дней ежедневно с повторением курсов каждые 4 недели).

328.2.1.3. Кладрибин (0,12 мг/кг внутривенно в виде 2-часовой инфузии каждые 3 недели ежедневно в течение 5 дней).

Первая линия лечения может быть повторно использована при прогрессировании заболевания > 6 мес от начала лечения.

328.2.2. Вторая линия химиотерапии – схемы COP, FCM, CF, алемтузумаб.

328.2.2.1. COP:

Циклофосфамид 400 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин или внутрь, 1-5-й дни.

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

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, 1, 2, 3, 4, 5-й дни с отменой в течение 3-х дней.

Интервал между курсами 21-28 дней.

328.2.2.2. FCM:

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

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

Митоксантрон 8 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 21-28 дней.

328.2.2.3. CF:

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 2, 3, 4-й дни.

Циклофосфамид 300 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин, 2, 3, 4-й дни.

Интервал между курсами 21-28 дней.

328.2.2.4. Алемтузумаб (3 мг внутривенно в 1-й день, 10 мг во 2-й день и 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 составляет 12 недель) в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном.

329. Лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Характеризуется следующими иммунологическими маркерами: CD5-; CD10-; CD19+; CD20+; CD21-; CD22+; CD23-; CD24-; CD103-; FCM-7+; cCD38-; BCL1-; иммуноглобулины: slg(M>G>A), clg – присутствуют (~ 40%). При данном варианте также отмечается экспрессия CD79a.

329.1. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки.

Это особый тип лейкемически протекающей В-клеточной лимфомы и составляет около 1% среди всех НХЛ. В клинической картине доминирует спленомегалия. Лимфоаденопатия отступает на второй план. В большинстве случаев имеется поражение костного мозга.

Лечение как и при мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме. Если имеется гиперспленизм, показана спленэктомия.

329.2. Экстранодальная MALT-лимфома.

Развивается как локальная экстранодальная опухоль с наибольшей частотой первичного поражения желудка. Кроме того, 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.

При поражении желудка с угрозой перфорации или кровотечения лечение начинают с хирургического вмешательства, объем которого уточняется в ходе операции.

Для лечения распространенных стадий, как и при других вариантах индолентных В-клеточных лимфом, используется монотерапия хлорамбуцилом, кладрибином, флударабином, полихимиотерапия по схемам COP, CHOP, FCM.

329.3. Нодальная лимфома.

Течение индолентное, не имеет склонности к ранней диссеминации. Лечение как мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы.

Рестадирование с целью оценки эффекта должно выполняться через 2-3 недели после 2-4 циклов химиотерапии, а также спустя 3 недели после последнего цикла и после завершения лучевой терапии. В случае сомнения в адекватности ответа на лечение обследование проводится на любом этапе лечения с целью раннего начала лечения 2-й линии.

330. Лимфома из клеток мантийной зоны.

Составляет 4-10% от всех вариантов НХЛ. Характеризуются следующими иммунофенотипическими маркерами: CD5+; CD10-; CD19+; CD20+; CD21+; CD22+; CD23-; CD24+; CD103-; FCM-7+; cCD38-; BCL1+; иммуноглобулины: slg (M+/-D), λ>κ; clg – обычно отсутствуют. При данном варианте также отмечается экспрессия CD79a.

Диагностируются, как правило, в распространенных стадиях с экстранодальным поражением, в том числе костного мозга, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Возможен переход в лейкемическую (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 (III-IV стадии) начинается с химиотерапии по схемам R-CHOP или CHOP 6 – 8 курсов с интервалом 3 недели. Следует, однако, отметить, что эффективность ритуксимаба при этом варианте лимфом значительно ниже, чем при фолликулярной лимфоме.

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.

У всех больных независимо от стадии, при достижении полной ремиссии, необходимо обсуждать вопрос о проведении высокодозной терапии с целью консолидации.

Для лечения больных старше 70 лет с тяжелым общим состоянием допустимо использование монотерапии хлорамбуцилом, флударабином или схем COP, FCM.

При устойчивости к режиму R-CHOP или CHOP, а также при возникновении рецидива болезни оправдано проведение лечения по протоколу NHL-BFM для зрелых В-клеточных лимфом (согласно пункту 323.3.).

331. 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% случаев. Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD5-; CD10+; CD19+; CD20+; Cd21+/-; CD22+; CD23-; CD24+; CD103-; FCM-7(?); cCD38-; BCL6+; BCL2-; иммуноглобулины: slgM+, clg – отсутствуют. Дополнительным маркером лимфомы Беркитта может служить антиген CD77, редко встречающийся при фолликулярно-клеточных лимфомах и отсутствующий при других вариантах. При данном варианте также отмечается экспрессия CD79a. В соответствие с классификацией ВОЗ зрелый В-клеточный лейкоз и лимфома Беркитта отличаются друг от друга только количеством бластных клеток в пунктате костного мозга, при увеличении количества бластных клеток более 25% выставляется диагноз зрелого В-клеточного лейкоза.

331.1. Клиническая классификация лимфомы Беркитта (Jude/Murphy, 1980) (таблица 121).

Таблица 121

Стадия	Проявления
I	Одиночная опухоль (экстранодальная) или одна анатомическая зона (нодальная) за исключением средостения и абдоминальной области
II	Одиночная опухоль (экстранодальная) с региональными лимфатическими узлами. Две экстранодальные опухоли в сочетании или без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта в сочетании или без вовлечения мезентериальных лимфатических узлов. Два или более нодальных очага по одну сторону диафрагмы.
IIR	Полностью резецированные абдоминальные опухоли.
III	Поражение по обе стороны диафрагмы: а) две экстранодальные опухоли; б) два и более нодальных очага. Все первичные внутригрудные опухоли; Все первичные интраабдоминальные опухоли (медиастинальные, плевральные, тимуса). Все первичные интраабдоминальные очаги больших размеров. Все первичные параспинальные или эпидуральные опухоли независимо

Стадия	Проявления
	от наличия других опухолей.
IIIA	Ограниченные брюшной полостью, но нерезектабельные опухоли.
IIIB	Распространенные мультиорганные абдоминальные опухоли.
IV	Любое вышеуказанное проявление болезни с поражением ЦНС или костного мозга.

331.2. Основным методом лечения лимфомы Беркитта является химиотерапия. К обязательным компонентам лечения относится профилактика поражения ЦНС, исключение составляют больные 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.

331.3. При отсутствии соматических противопоказаний лечение осуществляется по модифицированному протоколу NHL-BFM для зрелых В-клеточных лимфом.

Лечение должно начинаться 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.

331.3.1. Число блоков зависит от группы риска (таблица 122).

Таблица 122

Группа риска 1	–	первичная опухоль макроскопически полностью удалена.
Группа риска 2	–	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью: только эктраабдоминальное поражение; интраабдоминальная локализация при показателях ЛДГ, не более 500 до начала ПХТ после инициальной операции.
Группа риска 3	–	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, и имеет место хотя бы один из ниже перечисленных признаков: а) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ более 500 перед началом ПХТ после инициальной операции; б) поражение ЦНС; в) поражение костного мозга; г) мультифокальное поражение костей.

331.3.2. Больные группы риска 1 получают два блока химиотерапии А-В. У больных группы риска 2 химиотерапия состоит из 4-х блоков: АА-ВВ-АА-ВВ. Больные группы риска 3 получают шесть блоков: АА-ВВ-АА-ВВ-АА-ВВ (рисунок 15).

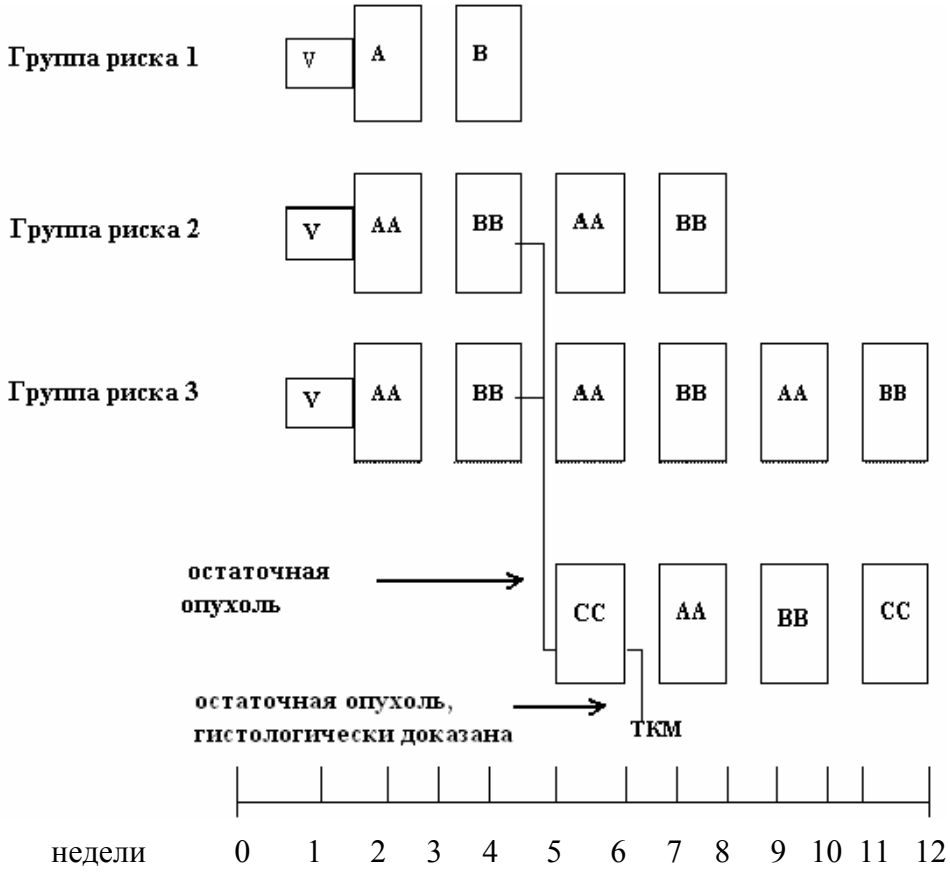


Рисунок 15. Общий план лечения больных лимфомой Беркитта в зависимости от группы риска

331.3.3. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% после 2-х блоков химиотерапии, прогрессирование процесса) дальнейшая терапия проводится по схеме: CC-AA-BB-CC. При отсутствии эффекта на блок CC обсуждается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

331.3.4. Перед началом основной химиотерапии всем больным с целью предупреждения синдрома лизиса опухоли обязательно проводится циторедуктивная предфаза (V) на фоне гидратации (1,5-2 л/м^2), одновременно больные получают аллопуринол в дозе 560 мг в первые два дня и затем по 300 мг ежедневно.

Предфаза (V):

Циклофосфамид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин 1, 2 день.

Дексаметазон 5 мг/м^2 внутрь 1, 2 день.

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь 3, 4, 5 день.

Дексаметазон (4 мг), метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг) интратекально 1 день.

331.3.5. Основные блоки химиотерапии начинаются сразу же после завершения предфазы. Введение цитостатиков осуществляется на фоне

непрерывной гидратации (1,5-2 л/м^2). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 3 л/м^2 в/в, прегидратация осуществляется не менее 6 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем pH, который должен быть на уровне ≥7,4 в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин вводится 10% от расчетной дозы препарата, затем в течение 23,5 ч вводится оставшаяся расчетная доза. В первом блоке АА доза метотрексата может быть снижена до 500 мг/м^2 у больных старше 50 лет или при ограничении функции почек или при наличии у больных серозного выпота (асцит, плеврит). Через 42 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината каждые 6 ч. Доза кальция фолината корригируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови (рисунок 16). За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в дозе 2 г/м^2 (блок СС) показано внутривенное введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 150 мг/м^2 , в дни введения циторабина в указанной выше дозе обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день, и физиологическим раствором в виде глазных капель, которые чередуются с каплями с кортикостероидами – 6 раз в день.

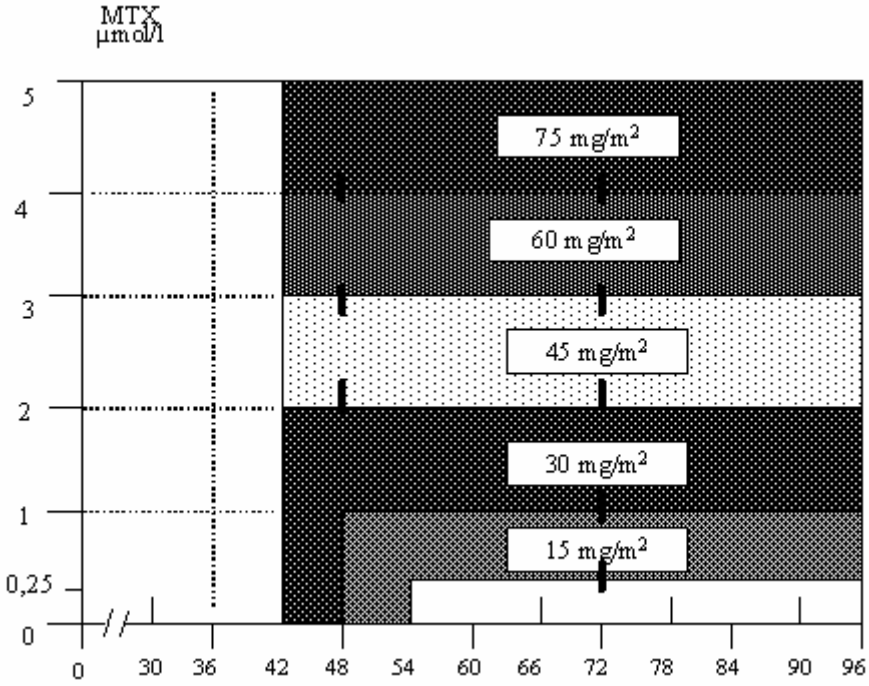


Рисунок 16. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: аугментин (по 375 мг 3 раза в день) или

амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); бисептол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

331.3.6. Блок А:

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

Этопозид 100 мг/м^2 (1 ч) в/в в течение 60 мин 4, 5 дни.

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

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

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

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

Месна 200 мг/м^2 в/в струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

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

331.3.7.Блок В:

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

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

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

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

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

Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (10 мг) интратекально 1-й день.

331.3.8.Блок АА:

Дексаметазон10 мг/м^2 внутрь 1,2,3,4,5 дни.

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

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

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

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

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

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

Месна 200 мг/м^2 в/в струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1, 5 дни.

331.3.9.Блок ВВ:

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

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

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

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

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

Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

331.3.10. Блок СС:

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

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

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

Этопозид 150 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1,2 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

332. Лимфобластная из В-клеток предшественников лимфома, лимфобластная из Т-клеток предшественников лимфома, NK-клеточная бластная лимфома.

332.1. В соответствие с классификацией ВОЗ лейкозы из клеток предшественников и лимфомы отличаются друг от друга только количеством бластных клеток в пунктате костного мозга, при увеличении количества бластных клеток более 25% выставляется диагноз лейкоза.

332.2. Для лечения этих вариантов лимфом обычно используются единые программы лечения. Пациенты при отсутствии соматических противопоказаний получают терапию в соответствии с модифицированным протоколом лечения NHL-BFM. Стратегия терапии определяется стадией болезни (рисунок 17).

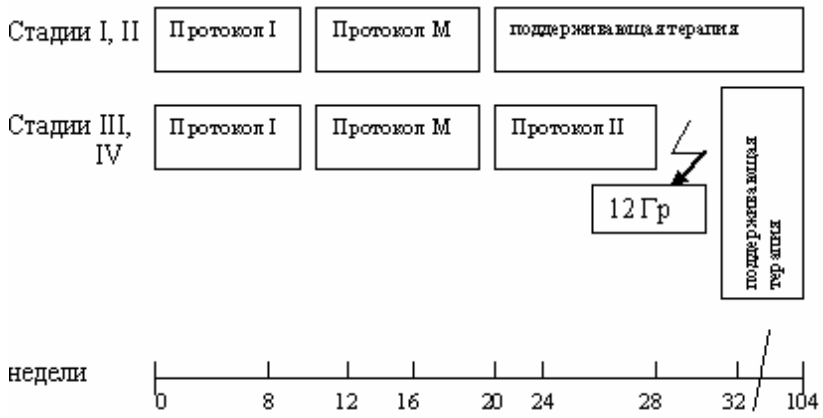


Рисунок 17. Схема лечения лимфобластной из В-клеток предшественников лимфомы, лимфобластной из Т-клеток предшественников лимфомы, NK-клеточной бластной лимфомы

332.2.1. У больных 1-2-й стадиях заболевания лечение включает Протокол I, Протокол M (доза метотрексата – 1000 мг/м^2) и поддерживающую терапию. При 3-4-й стадии больные получают Протокол I, Протокол M (доза метотрексата – 3000 мг/м^2), Протокол II, облучение головного мозга и поддерживающую терапию. Интервалы между Протоколом I, Протоколом M и Протоколом II составляют 2 недели. Облучение головного мозга у больных 3-4 стадиями (СОД 24 Гр) начинается сразу же после завершения Протокола II. Поддерживающая химиотерапия начинается через 2 недели после завершения предшествующего этапа лечения и продолжается 1,5 года. При проведении Протокола I у больных с большой массой опухоли во избежание синдрома лизиса опухоли начальная доза преднизолона должна составлять 0,2-0,5 мг/кг/день с постепенным повышением дозы в течение 5-ти дней до 60 мг/м^2. При применении L-аспарагиназы имеется опасность развития гипергликемии, нарушений со стороны свертывающей системы крови, а также токсических осложнений со стороны поджелудочной железы (амилазный синдром или аспарагиназный панкреатит). Необходим контроль показателей коагулограммы (особенно фибриногена, уровень фибриногена должен превышать 1 г/л) 1-2 раза в неделю, панкреатической амилазы и диастазы мочи, УЗИ/КТ поджелудочной железы (по показаниям). Началу 2-й фазы Протокола I (36 день), Протокола M и Протокола II должны соответствовать следующие гематологические показатели: лейкоциты ≥ 2000/мм^3, гранулоциты ≥ 1500/мм^3, тромбоциты ≥ 100 000/мм^3.

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: аугментин (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); бисептол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю, препарат не назначается на протоколе M);

флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

332.2.1.1. Протокол I:

Преднизолон по 20 мг/м^2 3 раза в день внутрь 1-28 дни (редукция дозы с 29 дня на 50% каждые 3 дня).

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

Даунорубицин 30 мг/м^2 в/в (1 ч) 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м^2 в/в (1 ч) 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 в/в (1 ч) 36, 64 дни.

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

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

Цитарабин 75 мг/м^2 в/в (1 ч) 38-41 дни (4 введения), 45-48 дни (4 введения), 52-55 дни (4 введения), 59-62 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 0,15,29,45,59 дни.

332.2.1.2. Протокол M (начинается через 2 недели после Протокола I).

6-меркаптопурин 25 мг/м^2 внутрь1-57 дни.

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

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

Метотрексат 15 мг интратекально 8,22,36,50 дни.

332.2.1.3. Протокол II (начинается через 2 недели после Протокола M).

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь за 3 приема 1-21 дни (редукция дозы с 22 дня на 50% каждые 3 дня).

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

Доксорубицин 30 мг/м^2 в/в (1 ч) 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м^2 в/в (1ч) 8, 11 ,15, 18 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 в/в (1 ч) 36-й день.

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

6-меркаптопурин 60 мг/м^2 внутрь36-49 дни (всего 14 дней).

Цитарабин 75 мг/м^2 в/в (1 ч) 38-41дни (4 введения), 45-48 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 38, 45 дни.

332.2.1.4. Поддерживающая терапия.

Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после завершения основных блоков лечения и продолжается в течение 1,5 лет. Используются: 6-меркаптопурин – 50 мг/м^2 ежедневно внутрь за один прием вечером; метотрексат – еженедельно 20 мг/м^2 внутрь.

Коррекция доз обоих препаратов осуществляется в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов (таблица 123).

Таблица 123

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/мкл	50%

332.2.2. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% на 33-й день протокольного лечения или прогрессирование опухоли) дальнейшая терапия проводится по альтернирующим блокам протокола группы высокого риска (рисунок 18). При поражении костного мозга выполняются диагностические миелограммы на 15-й, 33-й и 71-й дни протокольного лечения. На протокол группы высокого риска переводятся также пациенты с наличием на 71-й день протокольного лечения (перед началом проведения Протокола М) остаточной опухоли, содержащей жизнеспособные клетки по данным морфологического исследования.

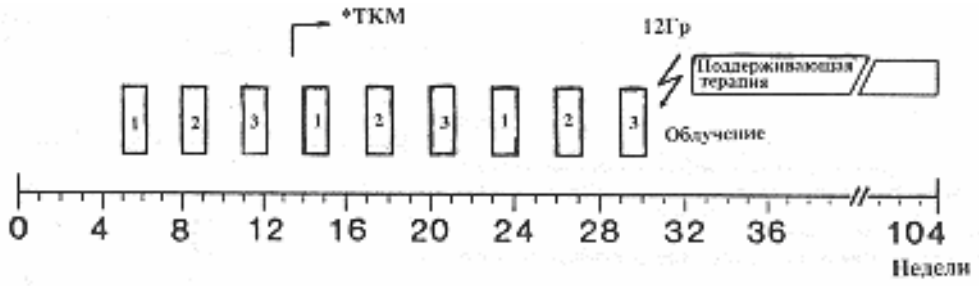


Рисунок 18. Схема терапии группы высокого риска

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: аугментин (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); бисептол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими

растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

332.2.2.1. Блок 1:

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

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

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

Цитарабин 2 г/м^2 в/в 3ч каждые 12 часов (2 дозы) 5-й день.

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

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

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

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

332.2.2.2. Блок 2:

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

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

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

Даунорубицин 50 мг/м^2 (1 ч) в/в 5-й день.

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

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

Ифосфамид 400 мг\м^2 (1 час) в\в 1, 2, 3, 4, 5 дни.

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

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

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

332.2.2.3. Блок 3:

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

Цитарабин 2 г/м^2 в/в 3ч каждые 12 часов (4 введения) 1, 2 дни.

Этопозид 150 мг/м^2 (1 час) в/в 3, 4, 5 дни.

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

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 5-й день.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в/в, струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м^2, также в дни введения

цитарабин обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день.

332.2.3. После 9-ти 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-х блоков обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии.

333. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

333.1. Ранее рассматривалась как генерализованная лимфаденопатия на неизвестный антиген. Клинически проявляется генерализованным увеличением лимфатических узлов, симптомами интоксикации (В-симптомами), гепатоспленомегалией, может быть гемолитическая анемия. Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; Cd25+/-; TCRαβ+/-. Особенность: крупные кластеры CD21 и CD23 вокруг пролиферирующих венул.

Течение заболевания – агрессивное. При прогрессировании наступает трансформация в высокозлокачественные варианты лимфом, в том числе и В-клеточного типа.

333.2. В начале заболевания для лечения может использоваться гормонотерапия преднизолоном 30-40 мг в сутки или реже 1 мг/кг в сутки в течение 7-10 дней. При прогрессировании болезни и трансформации болезни в НХЛ высокой степени злокачественности для лечения используются схемы CHOP или DHAP.

334. Периферическая Т-клеточная лимфома, первичная крупноклеточная анапластическая кожная лимфома, Т-клеточная лимфома взрослых.

334.1. Периферические Т-клеточные лимфомы без дальнейшего уточнения зарактеризуются следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-. Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых характеризуется: CD2+; CD3+; CD4+; CD5+; CD7-; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25+; TCRαβ+; HTLV-1+.

Среди всех вариантов НХЛ периферические Т-клеточные лимфомы составляют примерно 7%. Они представлены разнообразной по клиническим проявлениям и гистологическим признакам группой опухолей. В момент постановки диагноза у 50% больных выявляется IV стадия болезни, при этом у 31% имеется уже поражение костного мозга, у 13% - кожи.

334.2. Течение этих вариантов лимфом агрессивное, прогноз неблагоприятный. Терапевтическая стратегия не разработана. Обосновано применение схемы CHOP.

335. Анапластическая крупноклеточная лимфома.

335.1. Составляет примерно 2% от всех вариантов НХЛ. Диагностируется по позитивной реакции с Ki-1 (CD-30) антителами и характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+/-; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30+; CD56-; CD57-; CD25+/-; TCR$\alpha\beta$+/-.

Системная форма, при которой поражаются лимфатические узлы или экстралимфатические органы с вовлечением кожи. Течение агрессивное, но считается потенциально излечимым.

335.2. Лечение проводится по модифицированному протоколу NHL-BFM для крупноклеточных анапластических лимфом. При 1-й и 2R стадиях заболевания (опухоль полностью удалена) проводится 3 курса химиотерапии (A-B-A). При 2-й стадии заболевания и макроскопически неудаленной опухоли, а также при 3-й стадии заболевания проводится 6 курсов полихимотерапии (A-B-A-B-A-B), при 4-й стадии заболевания проводится 6 курсов полихимиотерапии с увеличением дозы MTX и использованием цитозара в дозе 2 г/м^2 (AA-BB-CC-BB-AA-CC).

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: аугментин (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); бисептол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

До начала основного лечения обязательно проводится циторедуктивный курс (на фоне гидратации 1,5-2 л/м^2):

Циклофосфамид 200 мг/м^2 (1 ч) внутривенно в 1, 2 дни.

Дексаметазон 5 мг/м^2 внутрь 1, 2 дни.

Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь 3, 4, 5 дни.

Аллопуринол 600 – 800 мг внутрь, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Сразу же (на 6-й день) после проведения циторедуктивного курса начинается лечение по основным блокам полихимиотерапии.

335.2.1. Блок А:

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

Этопозид 100 мг/м^2 (1 ч) в течение 60 мин 4, 5 дни.

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

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

Кальция фолинат 15 мг/м^2 в/в струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, см. схему назначения антидота)

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

Месна 200 мг/м^2 в/в струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

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

335.2.2. Блок В:

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

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

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

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

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

Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

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

335.2.3. Блок АА:

Дексаметазон10 мг/м^2 внутрь 1,2,3,4,5 дни.

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

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

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

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

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

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

Месна 200 мг/м^2 в/в струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1, 5 дни.

335.2.4. Блок ВВ:

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

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

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

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

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

Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

335.2.5. Блок СС:

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

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

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

Этопозид 150 мг/м^2 в/в в течение 60 мин 1,2 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в/в, струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м^2, также в дни введения цитарабин обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день.

336. Т-клеточная лимфома энтеропатического типа.

336.1. Это новообразование первоначально не относили к лимфомам, а рассматривали как злокачественный гистиоцитоз желудочно-кишечного тракта. Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+; CD4-; CD5+/-; CD7+; CD8+/-; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25+/-; CD103+; TCRγ+.

Заболевание проявляется клинически изъязвлениями тонкой кишки. При этом часто имеются множественные перфорации.

336.2. Лечение проводится как при экстранодальной В-клеточной лимфоме из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

337. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома.

337.1. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома встречается преимущественно у молодых мужчин. Клиническое течение крайне агрессивное, имеются В-симптомы, гепатоспленомегалия, нейтропения, тромбоцитопения. Прогноз заболевания неблагоприятный, медиана выживаемости 12-14 мес. Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+; CD3+; CD4-; CD5-; CD7-; CD8-; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25(?); TRCαβ-; TRCγδ+.

337.2. Терапевтическая стратегия не разработана. Обосновано применение схемы CHOP.

338. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип.

338.1. При данном заболевании помимо поражения придаточных пазух носа могут поражаться кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, верхние дыхательные пути, редко орбита.

338.2. При локализованных стадиях заболевания (1-2 стадии) обосновано применение лучевой терапии (СОД 40-50 Гр). Для лечения

распространенных стадий болезни (3-4 стадии) используется химиотерапия по схеме CHOP не менее 6 курсов, с последующей лучевой терапией на зоны первичного поражения (СОД 40 Гр).

339. Грибовидный микоз/синдром Сезари.

339.1.Синдром Сезари является лейкемической формой течения грибовидного микоза. Характеризуется следующими иммуно-фенотипическими маркерами: CD2+; CD3+; CD4+; CD5+; CD7+/-; CD8-; CD16-; CD30-/+; CD56+; CD57-; CD25-/+; TCRαβ+.

339.2.Лечение зависит от стадии заболевания. При 1-2-й стадиях заболевания проводится локальное лечение с использованием кортикостероидных мазей, ультрафиолетового облучения, лучевой терапия электронным пучком низких энергий (СОД 36 Гр). Стандарта лечения распространенных форм заболевания не разработано. Для лечения распространенных стадий применяется химиотерапия (метотрексат, кармустин, флударабин, кладрибин, схема CHOP, алемтузумаб), также используется α-интерферон, ультрафиолетовое облучение (при 3-й стадии заболевания).

339.3. TNMB –классификация грибовидного микоза (таблица 124).

Таблица 124

Показатель	Описание
T (кожа)	
T1	Ограниченное поражение папулы или экзематозные проявления, покрывающие менее 10% кожного покрова
T2	Генерализованные бляшки, папулы или экзематозные проявления, покрывающие более 10% кожного покрова
T3	Опухоли
T4	Генерализованная эритродерма
N (лимфатические узлы)	
N0	Нет клинически измененных лимфатических узлов; биопсия (если производилась) негативна
N1	Клинически измененные периферические лимфатические узлы
N2	Нет клинически измененных лимфатических узлов, но при биопсии выявлено их опухолевое поражение
N3	Клинически и морфологически измененные периферические лимфатические узлы
M (висцеральные проявления)	
M0	Нет висцеральных поражений
M1	Висцеральные проявления, документированные гистологически
B (изменения периферической крови)	
B0	Нет увеличения циркулирующих атипичных клеток в периферической крови (<5%)
B1	Количество циркулирующих атипичных клеток ≥5%

339.4. Клиническая классификация грибовидного микоза (таблица 125).

Таблица 125

Стадия	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0-1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

340. Подкожная панникулоподобная Т-клеточная лимфома.

340.1. Составляет менее 1% от всех НХЛ. Характеризуется узловой инфильтрацией подкожной клетчатки. Лимфоаденопатия не характерна. Локализуется преимущественно в области конечностей и туловища. У некоторых пациентов может наблюдаться гемофогоцитарный синдром (панцитопения, лихорадка, гепатоспленомегалия). Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25+/-; TCRαβ+/-; TCRγδ-/+.

340.2. Течение агрессивное, стандартные методы лечения не разработаны. Для лечения используется системная полихимиотерапия с использованием алкилирующих препаратов, кортикостероидов, флударабина, кладрибина.

341. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Контрольные осмотры проводятся каждые 3 мес на протяжении первых 2-х лет, каждые 6 мес в течение последующих 3-х лет и затем 1 раз в год. Развернутый анализ периферической крови и определение уровня ЛДГ проводится на 3-й, 6-й, 12-й, и 24-м мес наблюдения, а затем при появлении подозрительных симптомов. Оценку функции щитовидной железы проводят больным, получившим лучевую терапию на область шеи на 1-м, 2-м и 5-м годах наблюдения. КТ исходных очагов поражения проводят на 6-м, 12-м и 24-м мес после окончания лечения. После проведения лучевой терапии на область грудной клетки в пременопаузальном возрасте, особенно в возрасте до 25 лет, женщин следует подвергать скринингу для исключения индуцированного рака молочной железы. Сначала по клиническим данным, а после 40-50 лет с помощью маммографии.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Sobin L.H., Wittekind Ch., eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed. New York – Wiley-Liss, 2002.

2. Greene FL., Page D., Morrow M., Balch C., Haller D., Fritz A., Fleming I., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer; 2002.

3. SEER Program: Code manual, Third edition. NIH Publication No 98-2313. National Cancer Institute: Bethesda, 1998.

4. Fritz A., Percy C., Jack A., Shanmugaratnam K., Sobin L., Parkin D.M., Whelan S., eds. WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd ed. Geneva: WHO; 2000.

5. Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., Wittekind Ch. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999; 86: 2668-2673.