

Периодические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований - Алматы, 2012

Клинический протокол «Меланома кожи»

1. Меланома кожи

2. Код протокола

3. Код МКБ – С 43 (С43.5 – меланома туловища)

4. Сокращения:

БДУ – без дополнительных уточнений;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

ЭКГ- электрокардиография;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СОД – суммарно-очаговая доза;

Гр – Грей;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

RW – реакция Вассермана;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ИГХ– иммуногистохимия.

5. Определение

Меланома кожи является довольно редкой формой злокачественных новообразований. Частота меланом составляет 1,8-2,2 на 100 тыс населения. Меланома кожи составляет 1–4% в общей структуре злокачественных новообразований человека. Значительное число меланом развивается из пигментных невусов. Подавляющее большинство больных меланомой кожи имеет возраст 30–50 лет. Преимущественной локализацией меланомы у женщин являются нижние конечности (голень), у мужчин – туловище (чаще спина); у лиц обоих полов старшей возрастной группы (65 лет и старше) меланома локализуется преимущественно на коже лица. В значительном большинстве случаев (примерно у 70% больных) меланома развивается на месте врожденных или приобретенных невусов, облигатного предмеланомного заболевания кожи Дюбрея, диспластического невус-синдрома и только у 28–30% – на неизменной коже (melanoma cutis de novo).

6. Дата разработки протокола: 2012 г.

7. Категория пациентов: больные с образованием кожи

8. Пользователи протокола: районколог, врач-онколог поликлиники диспансера, врач-онколог стационара диспансера

9. Указание на отсутствие конфликта интересов:

– Не имеем финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа - Не имели в последние 4 года отношение к продаже, производству или распространению препаратов, оборудования и т.п

10. Классификация

Гистологическая классификация

(приведены наиболее часто встречающиеся гистоло-

гические типы)

in situ.

– Злокачественная меланома без дополнительных уточнений (БДУ).

– Поверхностно распространяющаяся меланома.

– Узловая меланома.

– Лентигино меланома, злокачественная.

– Краевая лентигинозная меланома.

– Десмопластическая меланома.

– Эпителиоидно-клеточная меланома.

– Веретенноклеточная меланома.

– Баллоноклеточная меланома.

– Голубой невус, злокачественный.

– Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе.

– Беспигментная меланома.

– Злокачественная меланома регрессирующая.

Злокачественная меланома в пограничном невусе.

Лентигинозная меланома слизистой оболочки.

Смешанная эпителиоидная и веретенноклеточная меланома.

TNM классификация

T – первичная опухоль.

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после ее удаления (см. pT).

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены .

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – метастаз в 1 региональном лимфатическом узле.

N1a – только микроскопический метастаз (клинически скрытый).

N1b – макроскопический метастаз (клинически выявляемый).

N2 – метастазы в 2 либо в 3 регионарных лимфатических узлах или сателлит (сателлиты), или транзитный метастаз.

N2a – только микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах .

N2b – макроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах.

N2c – сателлитный (сателлитные) или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N3 – метастазы в 4 и более регионарных узлах, или связанное (единое) метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, или сателлитные, или транзитные метастазы с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).

Примечание. Сателлитами являются скопления опухолевых клеток или узелки (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы поражают кожу и подкожные ткани на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не дальше места

расположения регионарных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы

M1a – кожа, подкожные ткани или лимфатические узлы (узел) дальше регионарных лимфатических узлов.

M1b – легкие.

M1c – другие локализации или любая локализация в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

pTNM патогистологическая классификация

pT – первичная опухоль

pTX – первичная опухоль не может быть оценена.

pT0 – отсутствие данных о первичной опухоли.

pTis – меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение).

Примечание. pTX включает результаты shave-биопсии (с помощью дерматомы) и регресс- меланомы.

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 более 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.

pN – регионарные лимфатические узлы

pN-категории соответствуют N-категориям.

PN0 – при регионарной лимфаденоматозии гистологическое исследование должно включать не менее 6 лимфатических узлов.

Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют 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).

pM – отдаленные метастазы

pM – категории соответствуют M-категориям.

Группировка по стадиям

Стадия T N M

Стадия 0 pTis N0 M0

Стадия I pT1 N0 M0

Стадия IA p T1a N0 M0

pT2a N0 M0

pT2b N0 M0

pT3a N0 M0

pT3b N0 M0

pT4a N0 M0

Стадия IIC p T4b N0 M0

Стадия IB

pT1b N0 M0

Стадия IIA

Стадия IIB

Стадия I pT1 N0 M0

Стадия IA p T1a N0 M0

pT2a N0 M0

pT2b N0 M0

pT3a N0 M0

pT3b N0 M0

pT4a N0 M0

Стадия IIC p T4b N0 M0

Стадия III любая pT N1-3 M0

Стадия IIIA p T1a-4a N1a, 2a M0

p T1a-4a N1b,2b,2c M0

p T1b-4b N1a, 2a,2c M0

p T1b-4b N1b, 2b M0

любая pT N3 M0

Стадия IV любая pT любая N M1

Стадия IIIB

Стадия IIIC

Стадия IB

p T1b N0 M0

Стадия IIA

Стадия IIB

11. Показания к госпитализации

– наличие верифицированной меланомы

– отсутствие отдаленных метастазов

– относительно удовлетворительное состояние больного

12. **Диагностические критерии** (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса)

12.1. Жалобы

Появление и постепенный рост опухолевого образования кожи. Изменение ранее имевшегося пигментного образования кожи. Позднее увеличение лимфатических узлов.

12.2. **Физикальное обследование**

Наличие измененного участка кожи (язвенный дефект, изменение формы и цвета ранее имевшегося пигментного образования кожи). Пальпаторно - увеличение регионарных лимфатических узлов.

12.3. Лабораторные исследования

Повышение СОЭ, лейкоцитоз (при распространенности процесса)

12.4. Инструментальные исследования

– Радионуклидное исследование

– УЗИ зон регионарного лимфооттока

– УЗИ органов брюшной полости

12.5. Показания для консультации онколога

Наличие опухолевого образования кожи, изменение цвета и рост пигментного образования кожи.

12.6. Дифференциальный диагноз

Меланома кожи

pT1a

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 лимфатических узлов
- 3 лимфатических узла или сателлиты/транзитные метастазы, без поражения
- N2a микроскопические метастазы
- N2b макроскопические метастазы
- N2c сателлиты или транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов
- N3 >поражением лимфатических узлов
- 4 лимфатических узлов; конгломерат; сателлиты или транзитные метастазы с

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

- Р-графия органов грудной клетки
- морфологическая верификация заболевания;
- ИГХ исследование (BRAF-мутация);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
- группа крови, резус-фактор;
- реакция Вассермана;
- развернутый анализ крови;
- общий анализ мочи.
- биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, Са, глюкоза);
- коагулограмма
- ЭКГ;
- мазок отпечаток
- тщательный сбор анамнеза
- физикальное обследование
- пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных - лимфатических узлов;
- цитологическое исследование мазков-отпечатков, легкий соскоб с поверхности новообразования (при изъязвленной поверхности опухоли);
- при наличии увеличенных или измененных (данные УЗИ) лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонко-игльная пункционная (аспирационная) биопсия;
- Перечень дополнительных мероприятий
- УЗИ зон регионарного метастазирования
- Дерматоскопия при тонких меланоммах
- Радионуклидная диагностика
- КТ или МРТ при подозрении на наличие отдаленных метастазах
- ПЭТ по показаниям

14. Цель лечения: Удаление опухоли кожи и регионарных метастатически пораженных лимфоузлов (при их наличии)

15. Тактика лечения

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 на послеоперационный рубец для профилактики рецидива.

Особенности анестезиологического обеспечения:

1. оперативные вмешательства по поводу меланомы

кожи выполняются под наркозом;

2. эксцизионная биопсия выполняется под местной анестезией или наркозом (при наличии признаков активизации невуса); при установлении диагноза меланомы дальнейшее хирургическое вмешательство выполняется под наркозом.

15.1. Немедикаментозное лечение

15.2 Стандартные хирургические вмешательства при лечении меланомы кожи

— При экономном иссечении опухоль иссекают эллипсоидным разрезом, отстоящим на 0,5-1,0 см от краевобразования под наркозом. В случае подтверждения диагноза меланомы в зависимости от уровня инвазии по Кларку, через 14-15 дней после операции назначается курс послеоперационной лучевой терапии на зону операционной раны, отступая от ее края на 4-5 см по 4 гр через день СОД 40Гр.

— При меланоме *in situ*, лентигомеланоме с толщиной до 1,5 мм и I-II уровне инвазии, при поверхностнораспространяющейся меланоме толщиной до 0,76 мм и I уровне инвазии кожу рассекают на расстоянии 1-2 см от края опухоли. Опухоль удаляют единым блоком с окружающей кожей и подкожной клетчаткой, без лучевой

Меланомоопасные невусы Меланомоопасные невусы

1 Внутридермальный пигментный невус Пограничный пигментный невус

2 Фиброэпителиальный невус Синий невус

3 Папиллярный и варикозный невусы Невус Отта

4 «Монгольское пятно» Гигантский пигментный волосяной невус

5 Halo - невус Ограниченный предраковый меланоз Дюбрея терапии .

— При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев.

— При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах и производится одновременно с удалением первичного опухолевого очага.

Профилактическая лимфодиссекция не выполняется.

Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате при меланоме кожи

Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются: подключично-подмышечно-подлопаточная, подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (фулярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция, при подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты.

Лечение по стадиям

0 стадия меланомы

Иссечение опухоли с захватом 0,5-1,0 см здоровой ткани в амбулаторных условиях.

I стадия

Органосохраняющее повторное иссечение опухоли после биопсии в амбулаторных условиях.

Широкое удаление опухоли в условиях стационара (отступая от края на 1-2 см: pT1 – 1см, pT2 – 2см). При формировании обширного дефекта кожи применяют лоскуты и трансплантаты. Иногда иссекают прилежащие к опухоли лимфатические узлы.

II стадия

• Широкое иссечение первичного опухолевого очага, в сочетании с исследованием регионарных лимфатических узлов на наличие метастазов.

• Широкое удаление меланомы и регионарных лимфатических узлов, как в один, так и в два этапа.

• Сочетание широкого удаления опухоли с поддерживающей терапией (химио- или иммунотерапия).

III стадия

• Широкое хирургическое удаление опухоли (отступая от края на 3см). Пластическое закрытие дефекта. Регионарная лимфодиссекция. Химиоиммунотерапия.

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 модификациях, паллиативная лучевая терапия;

– паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

15.2 Медикаментозное лечение (полихимиотерапия)

Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланом:

1. PH

цисплатин 100 мг/м² в/в 1 день

гидроксимочевина 1500 мг внутрь с 1-го по 21-й дни

2. Pln

цисплатин 100 мг/м² в/в каждые 28 дней

интерферон альфа 2а 9 млн ед п/к 8 дней до введения цисплатина

3. CVD

цисплатин 20 мг/м² в/в со 2-го по 5-й дни

винбластин 1,6 мг/м² инфузия с 1-го по 5-й дни

дакарбазин 800 мг/м² в/в 2-х часовая инфузия 1 день (при диссеминированном процессе паллиативная химиотерапия может быть рекомендована)

4. PHARA-S

цисплатин 25 мг/м² в/в с 1-го по 4-й дни

гидроксимочевина 500 мг/м² внутрь каждые 8 часов с 1-го по 4-й дни

цитарабин 35 мг/м² в/в с 1-го по 4-й дни

5. ADIC

доксорубин 60-75 мг/м² в/в 1 день

дакарбазин 250 мг/м² в/в с 1-го по 5-й дни

6. VADIC

винкристин 1 мг в/в 1 раз в неделю, 10 недель

доксорубин 50 мг/м² 1 день 1,4 и 7 недель

дакарбазин 200 мг в/в 1-5 дни, в 1,4 и 9 недели

7. VCDD

винкристин 1,4 мг/м² в/в 1,8,15 дни

ломустин 75 мг/м² внутрь 1 день

дактиномицин 300 мкг/м² в/в 1,3,5,8,10,12 дни

дакарбазин 100 мг/м² в/в 1,3,5,8,10,12 дни

8. Дакарбазин 250 мг/м² 1-5 дни, интервал 3-4 нед

9. Ранее получавшие химиотерапию: Темозоломид 150мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 28 дней

10. Ранее не получавшие химиотерапию: Темозоломид 200мг/м² 1-5

дни каждые 28 дней

11. Темозоломид 150-200 мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 28 дней

Доцетаксел 80 мг/м², 1 день

Каждые 28 дней

12. Иринотекан – 125 мг/м².

Повторяемые 6-недельные циклы, включающие еженедельное лечение на протяжении 4 недель с дальнейшим перерывом (2 недели).

13. Фотемустин 100мг/м² 1,8,15 дни интервал 5 недель

14. Араноза 800мг/м 1-3 интервал 3 недели (не зарегистрирована)

15. Ломустин 80мг

Винкристин 1,4 мг 1,8 дни

Дактиномицин 0,5мг 1,3,5,8,10,12 интервал 6 недель (не зарегистрирован)

2. Винбластин 6мг/ м²

Блеомицин 15мг/м² с 1-го по 5-й дни

Цисплатин 50мг/м² 5-й день

Интервал 3 нед

3. Ломустин 80мг/м² 1 день

Блеомицин 15мг/м² с 1-го по 5-й дни

Цисплатин 40-50 мг/м²

Интервал 6 нед

4. Нимустин 1мг/м² 1 день (не зарегистрирован)

Дакарбазин 200мг/м² с 1-го по 3-й дни

Цисплатин 80мг/м² 3-й день

Интервал 4 нед

5. Араноза 1000мг/м² 1,2 день (не зарегистрирована)

Винкристин 2 мг 1-й день

Цисплатин 80 мг 4-й день

Интервал 3-4 нед

6. Араноза 600-700мг/м² 1,2,3 дни (не зарегистрирована)

Винкристин 2мг 1,8 дни

Дактиномицин 0,5 мг 1,3,5,8 дни (не зарегистрирован)

Интервал 3-4 нед

7. Фотемустин 100мг/м²

Дакарбазин 300мг/м² 2,3,4 дни

Цисплатин 25мг/м² 3,4 дни

Каждые 4 недели

Иммунотерапия (адьювантный период)

8. Высокодозный режим

Рекомбинантный интерферон (pIF-α) – 18 млн. МЕ в/м, п/к, 3 раза в неделю, 12 мес.

Таргетная терапия

Сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase) – ключевой регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. От мембранных рецепторов сигнал передается по каскаду RAS/RAF/MEK/ERK к ядру клетки. Активация данного сигнального пути может происходить как за счет вовлечения рецепторов, так и вследствие мутаций генов семейства RAF. Возникающие активирующие мутации в гене BRAF ведут к постоянной активации сигнального каскада и, как следствие, повышенной клеточной пролиферации и резистентности к апоптозу, то есть к злокачественной трансформации клеток. Полагают, что мутации BRAF, возникают примерно в половине всех случаев меланомы и в 8% солидных опухолей.

Вемурафениб представляет собой малую молекулу и подавляет активность мутантной формы белка BRAF. Он показал свою эффективность в терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутациями BRAF V600.

15.4 Профилактические мероприятия

– При наличии измененных участков кожи избегать длительных солнечных инсоляций

- Своевременное обращение к онкологу
- Избегать травматизации пигментных образований кожи
- Полноценное питание

15.6. Дальнейшее ведение

Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- Рентгенография органов грудной клетки (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).
- УЗИ зоны регионарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).
- Определение онкомаркера S-100
- Определение СД4/СД8 1 раз в 2 месяца

16. Индикаторы эффективности лечения

- Объективные признаки регрессии опухоли, мтс
- УЗИ данные об отсутствии мтс и рецидива
- Р-ские данные об отсутствии отдаленных мтс
- Удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимии
- Заживление послеоперационной раны
- Относительно удовлетворительное состояние больного (-ой)
- ПЭТ по показаниям

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

- 6 Процент? вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака лёгких) x 100%;
- Процент онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения = (Количество онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения/Количество всех больных раком лёгких после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;
- Процент рецидивов рака лёгких у пациентов в течение двух лет = (Все пациенты с рецидивами рака лёгких в течение двух лет/Все прооперированные пациенты с диагнозом рака лёгких) x 100%.

21. Список использованной литературы:

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). – Алматы, 2012.
2. Фрадкин С.З. Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое руководство для врачей. – Минск, Беларусь, 2000. – 221с.
3. Переводчикова Н.И. Справочник химиотерапевта. – СПб, 2010.
4. Клинические рекомендации ESMO 2011
5. Клинические рекомендации ASKO 2012
6. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф.С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.

7. TNM классификация злокачественных опухолей, 7-ой пересмотр.

22. Список разработчиков протокола:

- Косаев А.К., д.м.н.
- Савхатов Д.Х., д.м.н.
- Серикбаев Г.А. к.м.н.
- Тулеуова Д.А. к.м.н.
- Савхатова А.Д. к.м.н.
- Туманова А.К. к.м.н.

23. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «РАК КОЖИ »

Вводная часть

1. Рак кожи

2. Код протокола:

3. Код МКБ - С 44.0, С 44.2–С 44.9, С 63.2 (рак кожи)

4. Сокращения:

ЭКГ- электрокардиография,
УЗИ – ультразвуковое исследование,
МТС – метастаз,
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
RW – реакция Вассермана
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

5. Определение

Рак кожи считают болезнью преимущественно пожилого возраста (50-70) лет, этиологическими причинами которого являются воздействие на кожу различных физических, химических, биологических и климатических факторов. Все эти факторы в южных областях имеются в изобилии и вредно сказываются, особенно на коже у пожилых лиц, кожа которых потеряла адаптационные свойства (в частности к изменениям внешней среды).

Чаще всего рак кожи развивается из покровного эпителия, гораздо реже из придатков кожи. Рак кожи может развиваться не только из предраковых образований, но и на совершенно нормальной коже. Такие формы в прогностическом отношении более благоприятны, чем развивающиеся из предраковых состояний.

Базальноклеточный рак чаще (60-65,5%) обнаруживается у женщин в возрасте 45-50 лет. Эта форма встречается среди кожных форм рака в 69 и более процентов случаев. В 80-96% случаев локализуется в области кожи лица, или головы, а так же на передней поверхности грудной клетки и коже верхних конечностей. Опухоль растет медленно, не поражает регионарные лимфоузлы, не метастазирует во внутренние органы и не обладает инфильтративным ростом.

Плоскоклеточный рак в отличие от базальноклеточного встречается чаще у мужчин. Локализуется чаще на нижней губе (95% всех раков нижней губы), на нижней части туловища, конечностях и половых органах, и всегда развивается из предшествующих предраковых изменений кожи и слизистых оболочек. Опухоль растет быстро и поражает лимфоузлы.

Необходимо помнить о метастатических раках кожи, представляющие собой метастазы опухолей висцераль-

ных органов. Метастатические узлы в коже обычно отделены от эпидермиса /4,7/.

6. Дата разработки протокола: 2012 г.

7. Категория пациентов: больные с образованием кожи

8. Пользователи протокола: районколог, врач-онколог поликлиники диспансера, врач-онколог стационара диспансера.

9. Указание на **отсутствие конфликта интересов**:

– Не имеем финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа - Не имели в последние 4 года отношение к продаже, производству или распространению препаратов, оборудования и т.п.

10. Классификация

Гистологическая классификация опухолей кожи (приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы, исключая меланому)

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Плоскоклеточная карцинома in situ.

Плоскоклеточная карцинома без дополнительных уточнений, БДУ.

Плоскоклеточная карцинома, ороговевающая, БДУ.

Плоскоклеточная карцинома, неороговевающая, БДУ.

Железисто-плоскоклеточная карцинома.

Плоскоклеточная карцинома, веретенчатая.

БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Базально-клеточная карцинома, БДУ.

Мультицентрическая базально-клеточная карцинома.

Базально-клеточная карцинома, склеродермоподобная.

Базально-клеточная карцинома, фиброэпителиальная.

Метатипическая карцинома.

ОПУХОЛИ ПРИДАТКОВ КОЖИ

Карцинома придатков кожи.

Аденокарцинома потовых желез.

Аденокарцинома жировых желез.

ДРУГИЕ ОПУХОЛИ

Недифференцированная карцинома, БДУ.

Болезнь Педжета, экстрамаммарная.

TNM классификация (7 пересмотр)

(Применима только для рака кожи, исключая веко, вульву, половой член, а также злокачественную меланому)

T - первичная опухоль

TX - первичная опухоль не может быть оценена

T0 - отсутствие данных о первичной опухоли

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 - опухоль не более 2 см в наибольшем измерении.

T2 - опухоль более 2 см в наибольшем измерении.

T3 - опухоль с инвазией в глубокие структуры, например мышцу, кость, хрящ, глазницу

T4 - опухоль с непосредственным или перинеуральным прорастанием в основание черепа или осевой скелет.

Примечание. В случае множественных симультанных опухолей классифицируют опухоль с наибольшей категорией T, а количество отдельно расположенных опухолей указывают в круглых скобках, например: T2 (5).

N - регионарные лимфатические узлы

NX - региональные лимфатических узлов не могут быть оценены.

N0 - нет метастазов в региональных лимфатических узлах.

N1 - метастаз не более 3 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле

N2 - метастаз более 3см, но не более 6см, в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения

N3 - Метастаз более 6 см в наибольшем измерении в лимфатическом узле

M - отдаленные метастазы

M0 - нет отдаленных метастазов.

M1 - Есть отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация

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

pN0 - при региональной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 6 лимфатических узлов.

G - гистопатологическая степень злокачественности

GX - степень дифференцировки не может быть определена.

G1 - высокодифференцированная.

G2 - умереннодифференцированная.

G3 - низкодифференцированная.

G4 - недифференцированная.

Признаки высокого риска

Глубина/инвазия > 4мм

Уровень IV по Кларку

Перинеуральная инвазия

Инвазия в лимфатические сосуды

Анатомическая локализация

Первичная локализация – ухо

Первичная локализация – не покрытая волосами часть губы

Дифференцировка Низкодифференцированная или недифференцированная

Раздел 2.01 Группировка по стадиям

Стадия 0 Tis N0 M0

Стадия I T1 N0 M0

Стадия II T2 N0 M0

T3 N0 M0

Стадия III T3 N0 M0

T1, T2, T3 N1 M0

Стадия IV T1, T2, T3 N2, N3 M0

T4 Любая N M0

Любая T Любая N M1

Примечание: согласно AJCC стадию I при наличии более чем одного признака высокого риска расценивают как стадию II.

11. Показание к госпитализации - **плановая**

– наличие верифицированной опухоли кожи

– отсутствие отдаленных метастазов

– удовлетворительные лабораторные показатели

– относительно удовлетворительное состояние больного (-ой)

12. Диагностические критерии (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса)

12.1. Жалобы

Появление и постепенный рост опухолевого образования кожи. Позднее увеличение лимфоузлов.

12.2. Физикальное обследование

Наличие измененного участка кожи (язвенный дефект, уплотнение участка поверхности кожи). Пальпаторно увеличение регионарных лимфатических узлов.

12.3. Лабораторные исследования

Длительное время возможно отсутствие изменений со стороны лабораторных показателей. При прогрессировании заболевания (распад) возможно увеличение СОЭ и появление лейкоцитоза.

12.4. Инструментальные исследования

– Р-графия органов грудной клетки для определения наличия отделенных метастазов.

– УЗИ зоны регионарного лимфооттока, для определения наличия регионарных метастазов.

12.5. Показания для консультации онколога

Наличие опухолевого образования кожи

12.6. Дифференциальный диагноз

Диаметр опухоли(см)

Минимальное число фракций

Суммарная очаговая доза (Гр)

Доза за фракцию (Гр)

1–2 5 36–40 7,2–8

2–3 10 40–45 4–4,5

3–4 15 45–53 3–3,5

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

До плановой госпитализации

– Общий анализ крови

– Общий анализ мочи

– Биохимическое исследование крови

– Коагулограмма

– ЭКГ

– рентгенографическое исследование органов грудной клетки;

– Кровь на ВИЧ

– Кровь на RW

– Кровь на гепатит В и С

– Группа крови и резус-фактор

– ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (при первичнораспространенных опухолевых процессах и метастатических формах опухоли);

– цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскобов из новообразования;

Дополнительные 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;

• 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.

• пальцевое исследование прямой кишки.

• УЗИ доплерография

• рентгенография костей в проекции очага опухолевого поражения;

• компьютерная томография пораженной анатомической области.

• ПЭТ по показаниям.

14. Цели лечения: удаление опухолевого очага кожи (при необходимости с применением различных вариантов пластики) и пораженных регионарных лимфоузлов (при их наличии)

15. Тактика лечения

Методика лечения рака кожи зависит от его клинической формы, стадии и локализации. Успех лечения зависит от своевременности диагностики. В КазНИИОиР применяют лучевые, хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения. Для лечения рака кожи (базальноклеточный рак) применяется также криотерапия.

15.1. Немедикаментозное лечение:

– избегание длительного нахождения под прямыми солнечными лучами

– использование солнцезащитных кремов

Лечение по стадиям

I и II стадии (T1-3N0M0):

• хирургическое удаление опухоли, при необходимости с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов кожной пластики;

• лучевая терапия по радикальной программе.

III стадия (T4N0M0):

• комбинированное лечение (предоперационная лучевая телегамма- или электронотерапия в СОД 40–60

Гр + хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики);

• лучевая терапия (электронотерапия, телегамматерапия, сочетанная лучевая терапия) по радикальной программе;

• при локализации опухоли на конечности, когда имеет место обширное поражение мягких тканей, кости или сосудисто-нервного пучка на большом протяжении, – ампутация конечности;

• при условно радикальном характере оперативного вмешательства проводится послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли до СОД 60–70 Гр (с учетом дозы предоперационной лучевой терапии).

III стадия (любая T N1 M0):

• хирургическое удаление опухоли с одномоментным устранением послеоперационного дефекта одним из видов пластики + регионарная лимфодиссекция;

• 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 40–50 Гр). Операция выполняется через 2–3 недели после завершения лучевой терапии.

IV стадия (любая T любая N M1):

• лечение паллиативное или симптоматическое по индивидуальным программам (могут использоваться хирургические методы, лучевая терапия, системная химиотерапия).

15.2 Хирургический метод

При хирургическом методе лечения производится иссечение опухоли, отступая от видимого ее края на 2 см. При базалиомах T1–2 допустимо проводить разрез кожи

на расстоянии 0,5 см от края опухоли. В блок удаляемых тканей включают опухоль с окружающей ее кожей, подкожно-жировой клетчаткой. При инфильтративных формах рака удаляют подлежащую фасцию. В случае вовлечения в опухолевый процесс подлежащих структур (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).

Особенности анестезиологического пособия:

- эксцизионная биопсия и удаление базально-клеточного рака T1 выполняется под местной инфильтрационной анестезией (если не планируется пластическая операция);
- в остальных случаях оперативные вмешательства выполняются под наркозом.

15.3 Лучевое лечение

Лучевое лечение применяется при T1–T2 в виде близкофокусная рентгенотерапии (РОД 3,5–4 Гр, при базалио-меиозэквивалентная СОД 60–65 Гр, при плоскоклеточном раке – 70 Гр).

Рекомендуемые дозы лучевой терапии в зависимости от размеров первичного опухолевого очага

Диаметр опухоли (см)

Минимальное число фракций

Суммарная очаговая доза (Гр)

Доза за фракцию (Гр)

1–2 5 36–40 7,2–8

2–3 10 40–45 4–4,5

3–4 15 45–53 3–3,5

Альтернативным методом лучевой терапии является контактная лучевая терапия РОД 3–5 Гр (2 фракции в день), изоквивалентная СОД 60–70 Гр. При раке кожи в дозное поле включают опухоль и окружающие ткани на расстоянии не менее 1 см от края новообразования.

При T3–T4 используется электронотерапия, телегам-матерапия, сочетанная лучевая терапия (с дополнительной контактной лучевой терапией). Преимущество имеет электронотерапия. Первые 4–7 фракций при РОД 4–5 Гр, затем по 2 Гр до СОД 70 Гр. Выбор энергии электронного пучка (5–15 МэВ) определяется толщиной опухоли.

При T3–T4 может использоваться сочетанная лучевая терапия (дистанционная и контактная), при этом СОД

составляет соответственно 40–50 Гр и 20–30 Гр. Оценка эффекта облучения производится через 1–1,5 мес.

При выявлении неполной резорбции опухоли выполняется ее хирургическое удаление или, при наличии противопоказаний к операции, проводится дополнительное облучение в дозе 20–30 Гр.

15.4. Медикаментозное лечение (полихимиотерапия)

При лечении первично нерезектабельных местнораспространенных и метастатических форм рака кожи в систему комплексной, многокомпонентной или паллиативной терапии включают химиотерапевтическое лечение:

1) цисплатин 25 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни; метотрексат 15 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни; блеомицин 15 мг/м² внутривенно в 1, 3, 5, 8, 10 и 12-й дни;

курс повторяется каждые 3–4 недели.

2) цисплатин 100–120 мг/м² внутривенно в 1-й день; 5-фторурацил 500–1000 мг/м² в сутки внутривенно или внутриаартериально, инфузия в течение 96 часов; 2–4 курса с интервалом 4 недели.

3) этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й дни; цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день; курс повторяется каждые 3–4 недели.

15.5. Профилактические мероприятия

- При наличии измененных участков кожи избегать длительных солнечных инсоляций

- Своевременное обращение к онкологу

- Полноценное питание

- Избегать попадания на кожи химически реактивов и т.д.

15.6. Дальнейшее ведение

- Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- Р-графия органов грудной клетки (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).

- УЗИ зоны регионарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).

16. Индикаторы эффективности лечения

- Объективные признаки регрессии опухоли

- Отсутствие при УЗИ исследовании признаков мтс и рецидива

- Уменьшение болевого синдрома

- Удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимии

- Заживление послеоперационной раны

- Относительно удовлетворительное состояние больного (-ой)

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

- Процент вновь выявленных пациентов со злокачественным новообразованием лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания = (Количество пациентов, с установленным диагнозом рака лёгких, получающих начальное лечение в течение двух месяцев после начала заболевания/Все пациенты с впервые установленным диагнозом рака лёгких) x 100%;

- Процент онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения-

оперативного лечения = (Количество онкологических больных, получающих химиотерапию в течение двух месяцев после проведения оперативного лечения/Количество всех больных раком лёгких после проведения оперативного лечения, которым требуется проведение химиотерапии) x 100%;

— Процент рецидивов рака лёгких у пациентов в течение двух лет = (Все пациенты с рецидивами рака лёгких в течение двух лет/Все прооперированные пациенты с диагнозом рака лёгких) x 100%.

Список использованной литературы:

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). – Алматы, 2012.
2. Клинические рекомендации ESMO – 2011
3. Клинические рекомендации ASKO - 2012
4. П.Х. Шугабейкер, М.М. Малауэр - Хирургия сарком мягких тканей и костей. Перевод с английского, под редакцией Чиссова Н.Н. - М.: Медицина, 1996г.
5. Кудрявцева Г.Т., Рожнова Е.А. Непосредственные и ближайшие результаты лечения рака кожи в зависимости от метода лечения // Тезисы 11 съезда онкологов СНГ.-Киев.-2000.-С.802.
6. Отченаш Н.Н., Дудниченко А.С., Гончаров В.И.

Садчикова М.В. Использование физических методов воздействия при лечении меланомного рака кожи.// Тезисы 111 съезда онкологов СНГ.-Минск.-2004.-Т.2-С.282.

7. Хатырев С.А., Харатишвили Т.К., Вишневская Я.В., Алиев М.Д. Современные методы лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака кожи.// Материалы 1У съезда онкологов и радиологов стран СНГ.-Баку.-2006.Т.2-С.246.

8. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф.С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.

9. TNM классификация злокачественных опухолей, 7-ой пересмотр.

Список разработчиков протокола:

- Косаев А.К., д.м.н.
- Савхатов Д.Х., д.м.н.
- Серикбаев Г.А. к.м.н.
- Тулеуова Д.А. к.м.н.
- Савхатова А.Д. к.м.н.
- Туманова А.К. к.м.н.

Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования__и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности