

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
29 мая 2026 г. № 67

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение злокачественных новообразований мочевыделительной и мужской половой систем (взрослое население)» (прилагается).

2. Главы 29–34, 41 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60, исключить.

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

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.05.2026 № 67

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение злокачественных новообразований мочевыделительной и мужской половой систем (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к оказанию медицинской помощи взрослому населению (далее – пациенты) в амбулаторных и стационарных условиях со злокачественными новообразованиями мочевыделительной и мужской половой систем (шифры по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10): С60 Злокачественные новообразования полового члена, С61 Злокачественные новообразования предстательной железы (простаты), С62 Злокачественные новообразования яичка, С64 Злокачественные новообразования почки (кроме почечной лоханки), С65 Злокачественные новообразования почечной лоханки, С66 Злокачественные новообразования мочеточника, С67 Злокачественные новообразования мочевого пузыря.

Наряду с шифрами МКБ-10 в настоящем клиническом протоколе для кодирования новообразований мочевыделительной и мужской половой систем используются коды Международной классификации онкологических заболеваний (далее – МКБ-О) – системы кодирования новообразований по топографии (месту расположения) и морфологии (типу ткани). Пятизначный морфологический код по МКБ-О описывает гистологический тип новообразования и его биологические свойства (степень злокачественности).

2. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и их определения:

брахитерапия – вид лучевой терапии, когда источник излучения вводится внутрь органа, пораженного злокачественным новообразованием;

изолированные клетки злокачественного новообразования (Isolated tumor cells, далее – ИТС) – одиночные клетки или небольшие скопления клеток не более 0,2 мм в наибольшей степени, которые могут быть обнаружены с помощью рутинной окраски гематоксилином и эозином или иммуногистохимически;

клинический объем облучения (Clinical target volume, далее – CTV) – включающий GTV + дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения злокачественного новообразования) в 0,8–1 см во всех направлениях, а также уровни непораженных лимфатических узлов (далее – лимфоузлы) с риском субклинического распространения злокачественного новообразования;

критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, далее – RECIST) – критерии оценки ответа на лечение солидных злокачественных новообразований при использовании методов лучевой диагностики;

лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiation therapy, далее – IMRT) – отдельный метод лучевой терапии, позволяющий снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани, создавать радиационное поле любой требуемой формы и осуществлять облучение во время одного и того же сеанса с различной интенсивностью;

объемно-модулированная дуговая лучевая терапия (Volumetric modulated arc therapy, далее – VMAT) – отдельный метод лучевой терапии, при котором осуществляется непрерывная объемная модуляция интенсивности фотонного пучка, обеспечивающая

точную доставку в область опухолевого поражения заранее запланированного индивидуального распределения суммарной дозы;

определяемый объем злокачественного новообразования (Gross tumor volume, далее – GTV) – весь определяемый методами диагностики объем поражения злокачественным новообразованием, включающий как первичное новообразование, так и пораженные им лимфоузлы и другие анатомические структуры;

опухоль (новообразование) – патологическое образование, возникающее вследствие нарушения механизмов контроля деления, роста и дифференцировки клеток;

опухолевые клетки – клетки злокачественного новообразования;

планируемый объем облучения (Planning target volume, далее – PTV) – объем для учета геометрических погрешностей, включает CTV + 3–5 мм во всех направлениях в зависимости от применяемых средств иммобилизации и методик лучевого лечения;

площадь под фармакокинетической кривой (Area under curve, далее – AUC) – показатель, используемый для расчета дозы ЛП карбоплатина по формуле Calvert;

рак – злокачественное новообразование из эпителиальных тканей;

система оценки данных и составления заключения при интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, далее – PI-RADS) – система оценки вероятности присутствия клинически значимого рака;

спасительная лучевая терапия – лучевая терапия (дистанционная или внутритканевая брахитерапия), применяемая при возврате опухолевого процесса после радикального лечения или при прогрессировании процесса на фоне лечения;

спасительная простатэктомия – метод хирургического лечения при биохимическом рецидиве (далее – БХР) рака предстательной железы (далее – РПЖ) после радикальной лучевой терапии, при отсутствии данных об отдаленном прогрессировании по данным визуализации;

спасительная химиотерапия – химиотерапия, применяемая при БХР и (или) клинικο-рентгенологическим рецидиве опухолевого процесса;

специальное лечение – метод хирургического лечения, лучевого лечения (в том числе ионизирующим излучением), противоопухолевого лекарственного лечения или комбинации этих методов, направленных непосредственно на разрушение, удаление или уменьшение злокачественной опухоли и уничтожение опухолевых клеток в организме.

3. Для классификации и стадирования злокачественных новообразований используются общие правила системы TNM соответствующие 9-й редакции международного руководства по стадированию рака, представленные в приложении 1.

4. Первичная медицинская помощь пациентам со злокачественными новообразованиями мочевыделительной и мужской половой систем оказывается в районных, городских, областных, республиканских организациях здравоохранения; специализированная медицинская помощь – в районных, областных (городских), республиканских организациях здравоохранения; высокотехнологичная медицинская помощь – в областных (городских) и республиканских организациях здравоохранения.

5. Первичную диагностику злокачественных новообразований мочевыделительной и мужской половой систем у пациентов в амбулаторных и стационарных условиях осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи-урологи, врачи-хирурги.

6. После гистологической верификации злокачественных новообразований мочевыделительной и мужской половой систем врачи-специалисты направляют пациента (по медицинским показаниям) на врачебную консультацию к врачу-онкологу для дальнейшего специального лечения.

7. Направление пациентов со злокачественными новообразованиями мочевыделительной и мужской половой систем для оказания им медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется в соответствии с Инструкцией о порядке направления пациентов для получения медицинской помощи в организации здравоохранения, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 октября 2025 г. № 137.

8. Лечение пациентов со злокачественными новообразованиями мочевыделительной и мужской половой систем назначается в соответствии с настоящим клиническим протоколом и включает основные лекарственные препараты (далее – ЛП), которые представлены в соответствии с международными непатентованными наименованиями, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре с указанием лекарственной формы и дозировки.

9. В соответствии с настоящим клиническим протоколом по медицинским показаниям при наличии международных клинических рекомендаций возможно применение ЛП «off label», назначаемых по решению врачебного консилиума.

10. В каждой конкретной ситуации в интересах пациента при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости и (или) чувствительности) по решению врачебного консилиума объем диагностики и лечения расширяется с использованием других методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

11. Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями мочевыделительной и мужской половой систем осуществляется с учетом медицинских показаний и медицинских противопоказаний по перечню согласно приложению к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 декабря 2014 г. № 107 «О вопросах организации оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи», в соответствии с клиническим протоколом «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 сентября 2022 г. № 96.

12. Все пациенты с местно-распространенным раком почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены выше диафрагмы без отдаленных метастазов, пациенты с распространенными герминогенными злокачественными новообразованиями яичка, особенно с плохим прогнозом, должны направляться для врачебной консультации в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (далее – РНПЦ ОМР) сразу после установки диагноза, включая направление по республиканской системе телемедицинского консультирования (далее – РСТК).

ГЛАВА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

13. Классификация TNM (9-е издание, 2025 г.):

13.1. T – первичное злокачественное новообразование:

TX – недостаточно данных для оценки первичного злокачественного новообразования;

T0 – первичное злокачественное новообразование не определяется;

Tis – рак in situ (пенильная интраэпителиальная неоплазия – PeIN);

Ta – неинвазивная локализованная плоскоклеточная карцинома, в том числе веррукозная карцинома;

T1 – злокачественное новообразование проникает в субэпителиальную соединительную ткань (головка полового члена: злокачественное новообразование поражает собственную пластинку. Крайняя плоть: злокачественное новообразование поражает дерму, собственную пластинку или мясистую оболочку. Тело полового члена: злокачественное новообразование поражает соединительную ткань между эпидермисом и губчатым или кавернозным телами вне зависимости от локализации.);

T1a – злокачественное новообразование поражает субэпителиальную соединительную ткань без лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, высокая или умеренная степень дифференцировки;

T1b – злокачественное новообразование поражает субэпителиальную соединительную ткань, имеется лимфоваскулярная и (или) перинеуральная инвазия, или низкая степень дифференцировки / недифференцированное злокачественное новообразование;

T2 – злокачественное новообразование проникает в губчатое тело с инвазией или без инвазии в уретру;

T3 – злокачественное новообразование проникает в кавернозное тело с инвазией или без инвазии в уретру;

T4 – злокачественное новообразование проникает в другие прилежащие структуры;

13.2. N – регионарные лимфоузлы¹:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;

N0 – нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых лимфоузлов;

N1 – пальпируемый подвижный унилатеральный паховый лимфоузел;

N2 – пальпируемые подвижные множественные или билатеральные паховые лимфоузлы;

N3 – фиксированный паховый конгломерат лимфоузлов или тазовая лимфаденопатия, унилатеральная или билатеральная;

¹ Регионарными лимфоузлами для рака полового члена являются поверхностные и глубокие паховые и тазовые лимфоузлы.

13.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

13.4. патогистологическая классификация pTNM²:

pNX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

pN1 – метастаз в одном или двух унилатеральных паховых лимфоузлах без экстранодального распространения;

pN2 – метастазы в трех и более унилатеральных паховых лимфоузлах или билатеральные паховые метастазы;

pN3 – метастазы в тазовых лимфоузлах, унилатеральные или билатеральные, или экстранодальное распространение метастазов в регионарных лимфоузлах;

² Категория pT соответствует категории T. Категория pN устанавливается по данным биопсии или хирургической экцизии.

13.5. группировка по стадиям рака полового члена представлена в приложении 2;

13.6. прогностические факторы рака полового члена представлены в приложении 3.

14. Гистологическая классификация злокачественных новообразований полового члена и мошонки Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) 2022 г. представлена в приложении 4.

15. Для оценки гистологической степени злокачественности согласно международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, далее – ISUP), ВОЗ 2022 г. используется 3-степенная система определения степени дифференцировки (злокачественности, grade, G) злокачественных новообразований, основанная на степени выраженности ядерного полиморфизма (от слабого до выраженного) и наличию (отсутствию) кератинизации (ороговения):

GX – степень злокачественности невозможно оценить;

G1 – высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома имеет цитологические признаки, сходные с нормальным многослойным плоским эпителием, характер роста новообразования – в виде нерегулярных скоплений («гнезд») опухолевых клеток с незначительной реакцией окружающей стромальной ткани;

G3 – низкодифференцированная карцинома – мелкие группы опухолевых клеток с хаотичным характером роста, с плохо выраженным или отсутствующим ороговением,

опухолевые клетки полиморфные с гиперхромными ядрами, множественными фигурами митозов, наличием выраженной десмопластической реакции окружающей стромальной ткани;

G2 – случаи, которые не могут быть отнесены к G1 или G3.

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

16. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр;

биопсия злокачественного новообразования (инцизионная, трепан-биопсия, соскоб или эксцизионная биопсия);

биопсия увеличенного лимфоузла (аспирационная, трепан-биопсия или открытая биопсия);

компьютерная томография (далее – КТ) органов малого таза (далее – ОМТ) с захватом пахово-бедренных зон, органов брюшной полости (далее – ОБП) – при наличии метастазов в паховых лимфоузлах;

рентгенография или КТ органов грудной клетки (далее – ОГК) – при наличии метастазов в паховых лимфоузлах;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза;

коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновое время (далее – ПВ), тромбиновое время (далее – ТВ), фибриноген (далее – ФГ) – перед проведением хирургического лечения;

определение антител к бледной трепонеме в сыворотке крови – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирус иммунодефицита человека (далее – ВИЧ) – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

электрокардиография (далее – ЭКГ) – перед проведением хирургического лечения.

17. Дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (далее – 18F-ФДГ–ПЭТ/КТ) – с целью уточнения распространенности опухолевого процесса;

ультразвуковая доплерография полового члена или магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) полового члена с искусственной эрекцией для оценки степени инвазии (в случаях рассмотрения тактики органосохраняющего лечения);

остеосцинтиграфия (далее – ОСГ) – при наличии клинических симптомов (например, при болях в костях скелета или при наличии других отдаленных метастазов);

рентгенография или КТ (МРТ) зон гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП.

18. Обязательные морфологические признаки для отражения в гистологическом заключении по материалу злокачественных новообразований полового члена и дистальной части уретры:

локализация новообразования;

максимальные размеры новообразования макроскопически и микроскопически: длина, толщина (мм);

гистологический тип (подтип) злокачественного новообразования (в том числе с учетом ВПЧ-статуса);

степень дифференцировки: G1–G3 и отдельно наличие саркоматоидного компонента;

наличие и глубина инвазии: субэпителиальная инвазия, инвазия губчатого тела головки, инвазия кавернозного тела, инвазия уретры, инвазия соседних структур;

лимфоваскулярная инвазия: присутствует (отсутствует);

перинеуральная инвазия: присутствует (отсутствует);

статус краев резекции: наличие инвазивной карциномы в крае резекции, расстояние в мм от инвазивного новообразования до ближайшего края резекции (при расстоянии менее 5 мм), наличие инвазивного новообразования на расстоянии более 5 мм до ближайшего края, наличие пенильной интраэпителиальной неоплазии (далее – PeIN) в крае резекции;

статус лимфоузлов: отдельно справа и слева – число исследованных, число пораженных, максимальный размер метастаза (мм), наличие изолированных опухолевых клеток, наличие/отсутствие экстранодального распространения.

ГЛАВА 4

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

19. Лечение первичных злокачественных новообразований полового члена:

19.1. PeIN:

проводится органосохраняющее лечение. На первом этапе лечения выполняется циркумцизия. Применяются лазерное лечение (CO₂ или Nd:YAG лазер), криотерапия, электрокоагуляция, аппликации фторурациловой мази или местная эксцизия. Выбор метода лечения индивидуален и зависит от имеющихся технических возможностей;

19.2. рак полового члена Ta-1 G1–2:

пациентам, которые будут соблюдать предписанные сроки медицинского наблюдения, проводится органосохраняющее лечение (лазерная терапия, местная эксцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия). Перед проведением брахитерапии показано выполнение циркумцизии. Пациентам, которые не смогут соблюдать предписанный режим медицинского наблюдения, показана резекция или ампутация полового члена;

19.3. рак полового члена T1G3, T2 и более:

основным методом лечения является хирургический. В зависимости от распространенности опухоли применяются глансэктомия, резекция полового члена, ампутация полового члена (пенэктомия) с промежностной уретростомией или эмаскуляция. Для обеспечения радикальности оперативного вмешательства при резекции полового члена необходимо отступать от видимого или пальпируемого края новообразования 5 мм с исследованием краев отсечения.

Органосохраняющее лечение (местная эксцизия с морфологическим определением хирургического края отсечения, брахитерапия) проводится пациентам, у которых опухоль занимает не более половины головки полового члена, и которые готовы строго соблюдать предписанный режим медицинского наблюдения. Лучевая терапия может проводиться при размерах новообразования, не превышающих 4 см в наибольшем измерении;

19.4. местный рецидив:

при местном рецидиве после органосохраняющего лечения (при отсутствии инвазии в кавернозные тела полового члена) по медицинским показаниям проводится повторное органосохраняющее лечение. При более глубоко инфильтрирующем рецидиве выполняется ампутация полового члена или эмаскуляция.

20. Лечебная тактика при непальпируемых регионарных лимфоузлах:

успех лечения определяется состоянием регионарных лимфоузлов. При метастазировании в регионарные лимфоузлы лимфодиссекция является

единственным эффективным методом лечения. Отбор пациентов для этого оперативного вмешательства основан на оценке прогностических факторов;

20.1. низкий риск метастазов в регионарных лимфоузлах (pTis-pTaG1-2 или pT1G1):

Проводится медицинское наблюдение. При невозможности соблюдения режима медицинского наблюдения выполняется модифицированная паховая лимфодиссекция с двух сторон;

20.2. умеренный риск метастазов в регионарных лимфоузлах (pT1G2):

при определении лечебной тактики необходимо учитывать наличие сосудистой и (или) лимфатической инвазии и характер роста первичной опухоли. При отсутствии сосудистой или лимфатической инвазии и при поверхностном росте опухоли проводится медицинское наблюдение (при строгом соблюдении пациентом предписанного режима медицинского наблюдения). При наличии сосудистой или лимфатической инвазии, или инфильтрирующего опухолевого роста выполняется двухсторонняя модифицированная паховая лимфодиссекция.

При обнаружении метастазов в паховых лимфоузлах по данным экспресс-гистологического исследования в ходе выполнения модифицированной паховой лимфодиссекции объем оперативного вмешательства расширяется до радикальной паховой лимфодиссекции со стороны обнаружения метастазов;

20.3. высокий риск метастазов (pT2 или G3):

выполняется модифицированная или радикальная паховая лимфодиссекция с двух сторон.

21. Лечебная тактика при пальпируемых регионарных лимфоузлах:

21.1. пациентам с пальпируемыми лимфоузлами и позитивными результатами биопсии увеличенных лимфоузлов показана радикальная паховая лимфодиссекция. При обнаружении двух и более пораженных лимфоузлов или прорастании метастатическим новообразованием капсулы лимфоузла показана ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция. При тазовой лимфодиссекции удаляются наружные подвздошные и запирательные лимфоузлы (проксимальная граница: бифуркация общих подвздошных артерий, латеральная: подвздошно-паховый нерв, медиальная: запирательный нерв).

Если в контралатеральной паховой области не выявляется пальпируемых лимфоузлов, то там сначала выполняется модифицированная лимфодиссекция;

21.2. пациентам с фиксированными конгломератами паховых лимфоузлов или с метастазами в тазовых лимфоузлах (по данным УЗИ, КТ или МРТ) показано мультимодальное лечение: неоадьювантная химиотерапия, предоперационная лучевая либо химиолучевая терапия и, при достижении частичного или полного эффекта, радикальная пахово-подвздошная лимфодиссекция. В качестве неоадьювантной терапии показано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ТР (паклитаксел + ифосфамид + цисплатин) согласно пункту 24 настоящего клинического протокола. Предоперационная лучевая терапия увеличивает риск послеоперационных осложнений;

21.3. при появлении пальпируемых лимфоузлов в ходе медицинского наблюдения возможны два варианта лечения:

а) двусторонняя радикальная паховая лимфодиссекция;

б) при длительном сроке предшествующей ремиссии радикальная паховая лимфодиссекция только на стороне развившихся метастазов;

21.4. адьювантная химиотерапия рекомендуется при поражении регионарных лимфоузлов pN2/pN3. В адьювантном режиме проводятся курсы химиотерапии предпочтительно по схеме ТР (4 курса) или 3–4 курса цисплатин + флуороурацил согласно пункту 24 настоящего клинического протокола;

21.5. неоадьювантная и адьювантная лучевая терапия может использоваться в отдельных клинических случаях при первично нерезектабельных метастазах в регионарных лимфоузлах или после удаления лимфоузлов в категории pN2/pN3 в комбинации с химиотерапией. Проведение лучевой терапии также рассматривается в качестве паллиативного лечения;

21.6. при наличии у пациента первичной опухоли и регионарных метастазов хирургическое лечение обеих локализаций проводится одномоментно. У пациентов с метастазами в тазовых лимфоузлах лечение начинается с проведения индукционной химиотерапии, после чего в зависимости от ответа опухоли проводится радикальное или паллиативное оперативное вмешательство, или лучевая терапия.

22. Виды паховой лимфодиссекции:

22.1. радикальная паховая лимфодиссекция:

в ходе оперативного вмешательства производится удаление клетчатки с лимфоузлами в зоне, ограниченной следующими линиями:

сверху – линия, соединяющая верхний край наружного пахового кольца и переднюю верхнюю ость подвздошной кости;

латерально – линия, проведенная вертикально вниз от передней верхней ости подвздошной кости длиной 20 см;

медиально – линия, проведенная вертикально вниз от лонного бугорка длиной 15 см;

снизу – горизонтальная линия, соединяющая нижние края вертикальных границ лимфодиссекции.

Учитывая анатомию сосудов паховой области, предпочтительным является разрез на 2–3 см ниже и параллельно паховой связке между вертикальными границами лимфодиссекции. Плоскость диссекции кожных лоскутов лежит между поверхностным и глубоким слоями поверхностной фасции. Верхний кожный лоскут выделяется кверху до уровня на 4 см выше паховой связки, а нижний – до нижней границы лимфодиссекции. Для укрытия бедренных сосудов портняжная мышца отсекается от *spina iliaca anterior superior*, перемещается медиально и фиксируется сверху к паховой связке, а медиально и латерально – к мышцам, прилежащим к бедренным сосудам;

22.2. модифицированная паховая лимфодиссекция отличается от радикальной меньшей длиной кожного разреза и уменьшением границ лимфодиссекции (латеральная граница – бедренная артерия, нижняя граница – овальная ямка (*fossa ovalis*)), а также сохранением большой подкожной вены бедра и отсутствием необходимости перемещения портняжной мышцы.

23. Лечение при наличии отдаленных метастазов:

решение о проведении химиотерапии принимается с учетом возраста, физического состояния, наличия симптоматики, обусловленной заболеванием, и предпочтений пациента. Используются комбинации цисплатина и флуороурацила или цисплатина, паклитаксела и ифосфамида, а также монотерапия таксанами (в случаях, когда данные лекарственные препараты не применялись в лечении).

24. Схемы полихимиотерапии:

24.1. цисплатин + флуороурацил:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл) 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией в 1-й день;

флуороурацил (концентрат для инфузий 50 мг/мл 5 мл, 10 мл, 20 мл, 100 мл) 750–1000 мг/м²/день внутривенно в виде непрерывной 96-часовой инфузии (1–4-й день);

повторные курсы каждые 3–4 недели;

24.2. TTP (паклитаксел + ифосфамид + цисплатин):

паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл 5 мл, 16,7 мл) 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов, 1-й день;

ифосфамид (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г) 1200 мг/м²/день внутривенно в течение 2 часов, 1–3-й дни;

месна (раствор для внутривенного введения 100 мг/мл, флаконы по 2 мл, 4 мл) 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) через 4 часа от начала введения ифосфамида и через 8 часов от начала введения ифосфамида в 1–3-й дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 25 мг/м²/день внутривенно в течение 2 часов с прегидратацией и постгидратацией, 1–3-й дни;

повторные курсы каждые 3–4 недели;

24.3. паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 5 мл, 16,7 мл) 175 мг/м² внутривенно 3-х часовая инфузия в 1-й день с премедикацией. Повторные курсы каждые 3 недели.

25. Прогноз течения заболевания:

основным прогностическим фактором при раке полового члена является состояние регионарных лимфоузлов. Прогноз также зависит от целого ряда факторов: местной распространенности, степени дифференцировки новообразования, формы роста новообразования (экзофитная или инфильтративная), инвазии опухоли в лимфатические или кровеносные сосуды, количества пораженных лимфоузлов, наличия или отсутствия прорастания опухоли капсулы лимфоузла.

ГЛАВА 5

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

26. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями полового члена после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)).

В связи с наружной локализацией полового члена и паховых лимфоузлов, медицинское наблюдение основывается на врачебном осмотре. Дополнительные методы исследования (УЗИ, КТ, рентгенография ОГК) используются по медицинским показаниям.

27. Медицинское наблюдение за пациентами со злокачественными новообразованиями полового члена с учетом распространенности процесса и проведенного лечения представлено в приложении 5.

ГЛАВА 6

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

28. Гистологическая классификация злокачественных новообразований предстательной железы ВОЗ 2022 г. представлена в приложении 6. Далее рассматриваются подходы к диагностике и лечению исключительно железистых эпителиальных новообразований предстательной железы: ацинарной аденокарциномы, протокового рака и их вариантов.

29. Гистопатологическая дифференцировка:

морфологическая верификация злокачественных новообразований предстательной железы должна включать определение степени злокачественности новообразования.

Согласно ISUP морфологическая степень злокачественности оценивается по шкале Глисона. Суммарный показатель (сумма Глисона, Gleason score) оценивается по одноименной шкале от 6 до 10 и считается важным прогностическим признаком. В сумму Глисона обязательно должны быть включены: преобладающий компонент гистоархитектоники и вторичный компонент (менее распространенный, но составляющий не менее 5 % опухолевой ткани). Если в гистологическом материале присутствует компонент опухоли, имеющий признаки злокачественности превосходящие первичный и вторичный компонент, но его объем в материале составляет менее 5 % опухолевой ткани, то он обязательно указывается как третичный компонент (пример формулировки: сумма Глисона 4+3, третичный компонент 5). Подход к определению суммы Глисона

отличается для биопсийного материала и материала радикальных простатэктомий. Алгоритм классификации РПЖ представлен в приложении 7.

30. Классификация TNM (9-е издание, 2025 г.):

30.1. правила классификации:

классификация применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как новообразование уретры. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания.

Процедуры оценки T, N и M категорий:

категория «T» – медицинский осмотр, эндоскопические методы, биопсия, биохимические тесты;

категория «N» – медицинский осмотр и визуализация;

категория «M» – медицинский осмотр, визуализация, исследование скелета и биохимические исследования.

Регионарные лимфоузлы:

регионарными лимфоузлами для предстательной железы являются лимфоузлы малого таза, которые в большинстве случаев расположены ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов;

30.2. клиническая классификация TNM:

T – первичное злокачественное новообразование;

TX – недостаточно данных для оценки первичного злокачественного новообразования;

T0 – первичное злокачественное новообразование не определяется;

T1 – злокачественное новообразование клинически не проявляется и не пальпируется;

T1a – злокачественное новообразование случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет 5 % и менее резецированной ткани;

T1b – злокачественное новообразование случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5 % резецированной ткани;

T1c – злокачественное новообразование диагностируется с помощью игольной биопсии (например, в связи с повышенным уровнем простатспецифического антигена);

T2 – пальпируемое злокачественное новообразование, находящаяся в пределах предстательной железы;

T2a – злокачественное новообразование поражает половину одной доли или меньше;

T2b – злокачественное новообразование поражает более половины одной доли, но не обе доли;

T2c – злокачественное новообразование поражает обе доли предстательной железы;

T3 – злокачественное новообразование распространяется за капсулу предстательной железы (инвазия новообразования верхушки (апикальной части) или капсулы предстательной железы (но не за ее пределы) классифицируется как T2, а не T3);

T3a – экстрапростатическое распространение (унилатеральное или билатеральное), включая микроскопические поражения шейки мочевого пузыря;

T3b – злокачественное новообразование распространяется на семенной пузырек(ки);

T4 – несмещаемое злокачественное новообразование или злокачественное новообразование, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков: наружный сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и (или) стенки таза;

N – регионарные лимфоузлы:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют;

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфоузлах (метастатические очаги не более 0,2 см в лимфоузлах классифицируются как микрометастазы и обозначаются – pNmi);

M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – поражение нерегионарных лимфоузлов;

M1b – поражение костей;

M1c – другие локализации отдаленных метастазов (если имеется более чем одна локализация метастазов, должна использоваться более распространенная категория классификации. Наиболее распространенной (далеко зашедшей) является категория pM1c);

30.3. патогистологическая классификация pTNM:

категории pT и pN соответствуют категориям T и N, кроме категории pT1 и субстадий pT2. Категория pM1 – микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы (категорий pM0 и pMX не существует. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории T. Подкатегорий pT2 не существует).

31. Гистопатологические группы дифференцировки при РПЖ представлены в приложении 8.

32. Группировка по стадиям:

в зависимости от сочетания критериев T, N и M определяется стадия заболевания (группировка по стадиям РПЖ представлена в приложении 9);

возможно также использование прогностических групп Американского объединенного комитета по борьбе с раком (American Joint Committee on Cancer, далее – AJCC) для РПЖ, представленных в приложении 10.

33. Прогностические факторы при РПЖ представлены в приложении 11.

ГЛАВА 7 ДИАГНОСТИКА РПЖ

34. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр (со сбором семейного анамнеза) с выполнением пальцевого ректального исследования (далее – ПРИ);

определение уровня простатспецифического антигена (далее – ПСА) в крови (до лечения);

общий анализ крови;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза, глюкоза;

общий анализ мочи;

биопсия предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем (далее – ТрУЗИ) с гистологическим исследованием биоптата;

ТрУЗИ с измерением объема простаты (при выполнении систематической биопсии);

КТ (МРТ) ОМТ и ОБП (у пациентов с подозрением на метастатический РПЖ, а также у пациентов с промежуточным неблагоприятным, высоким и крайне высоким онкологическим риском);

КТ ОГК (у пациентов с подозрением на метастатический РПЖ);

ОСГ (у пациентов с подозрением на метастатический РПЖ, а также у пациентов с промежуточным неблагоприятным, высоким и крайне высоким онкологическим риском, или при наличии жалоб на боли в костях у других категорий пациентов);

УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и (или) нарушении функции почек);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ – перед проведением хирургического лечения;

определение антител к бледной трепонеме в сыворотке крови – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на ВИЧ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

ЭКГ – перед проведением хирургического лечения.

35. Дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

мультипараметрическая МРТ (T1, T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения, динамическое контрастирование, далее – мпМРТ) с описанием исследования по системе PI-RADS v2.1;

рентгенография или КТ ОГК;

рентгенография или КТ (МРТ) зон гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП;

УЗИ ОБП и забрюшинного пространства;

УЗИ ОМТ;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (перед оперативными вмешательствами со вскрытием мочевых путей);

позитронно-эмиссионная томография с 18F-простат-специфическим мембранным антигеном (Prostate-Specific Membrane Antigen) (далее – 18F-PSMA–ПЭТ/КТ) при неметастатическом РПЖ с высоким и крайне высоким риском;

медико-генетическое консультирование и тестирование на герминальные мутации высокого риска (у пациентов с семейным анамнезом).

36. Назначение и интерпретация диагностических исследований:

осуществляется исходя из конкретной клинической ситуации с учетом совокупности имеющихся клинических, лабораторных данных и результатов инструментальных исследований;

36.1. ПСА:

ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ. Определение уровня ПСА с целью раннего выявления РПЖ показано информированным пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10–15 лет из следующих групп риска:

старше 50 лет;

старше 45 лет с наличием семейного анамнеза РПЖ;

мужчинам африканского происхождения старше 45 лет;

старше 40 лет с наличием герминальных мутаций в генах BRCA2 или HOXB13.

Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволит заподозрить РПЖ и служит медицинским показанием к биопсии предстательной железы, не определен, поскольку установлено, что у мужчин с очень низкими значениями ПСА выявляется существенное количество рака, в том числе клинически значимого. У пациентов старше 60 лет пороговым значением ПСА целесообразно считать 4 нг/мл, у пациентов до 60 лет пороговый уровень целесообразно снизить до 3 нг/мл, а у пациентов 45–55 лет – до 2,5 нг/мл.

Уровень ПСА может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острый простатит, клинически выраженное обострение хронического простатита), а также после биопсии, трансуретральной резекции предстательной железы (далее – ТУРП), аденомэктомии, массажа предстательной железы и ПРИ, езды на велосипеде, эякуляции накануне исследования. При длительном приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) уровень ПСА снижается примерно до 1/2 от исходного уровня. Повышение уровня ПСА после ПРИ является клинически незначимым сдвигом и находится в пределах ошибки используемых в настоящее время реактивов для определения ПСА. Во избежание ложных значений после ТУРП или биопсии предстательной железы, исследование уровня ПСА рекомендуется выполнять не ранее, чем через 4 недели после медицинских вмешательств.

Для снижения количества ложноположительных значений ПСА при небольшой степени его повышения (в интервале 3–10 нг/мл) показан повторный тест на ПСА, а также могут применяться следующие модификации ПСА: плотность ПСА, возраст-специфический уровень ПСА, молекулярные формы ПСА, включая индекс здоровья предстательной железы, скорость прироста ПСА и время удвоения ПСА.

Начальный уровень ПСА является важным параметром для оценки степени распространенности новообразования. Необходимо избегать назначения гормонального лечения стабильным пациентам с РПЖ до измерения у них уровня ПСА;

36.2. ПРИ:

ПРИ является обязательным при подозрении на РПЖ. В большинстве случаев РПЖ локализуется в периферических отделах железы и обнаруживается с помощью ПРИ при объеме новообразования более 2 мл. При ПРИ можно заподозрить наличие новообразования в предстательной железе независимо от уровня ПСА. Наличие характерных для рака изменений, выявляемых при ПРИ, связано с последующим выявлением высокозлокачественных низкодифференцированных новообразований и является прямым медицинским показанием к биопсии предстательной железы;

36.3. ТрУЗИ:

РПЖ при ТрУЗИ определяется в виде гипоэхогенного узла или гипоэхогенной зоны в периферическом отделе предстательной железы. Однако, значительная часть новообразований изоэхогенны и неотличимы от нормальной ткани предстательной железы. Такие новообразования выявляются только при проведении систематической биопсии предстательной железы. Основное значение ТрУЗИ состоит в обеспечении систематической биопсии. ТрУЗИ используется для определения местной распространенности опухолевого процесса, однако точность диагностики прорастания капсулы предстательной железы или инвазии семенных пузырьков находится на низком уровне;

36.4. мпМРТ:

мпМРТ обладает высокой чувствительностью (около 90 %) при выявлении клинически значимого РПЖ, определяемого как новообразование с ГД по ISUP ≥ 2 , и выявляет менее 30 % новообразований с ГД 1 объемом менее 0,5 мл. Данная характеристика мпМРТ используется перед выполнением биопсии предстательной железы для уменьшения выявления клинически незначимых форм РПЖ, а также выполнения целевой биопсии предстательной железы из подозрительного очага, что позволяет выявить больше клинически значимых новообразований (с ГД ≥ 2) по сравнению с систематической биопсией.

С целью стандартизации описания МРТ-находок и оценки вероятности выявления рака в подозрительной зоне используется модифицированная версия пятиступенчатой системы PI-RADS (v2.1).

У пациентов с выполненной мпМРТ перед первичной биопсией и PI-RADS v2 ≥ 3 показана комбинация мпМРТ-таргетной (то есть из визуализируемого при мпМРТ очага) и систематической биопсии предстательной железы. При PI-RADS v2 ≤ 2 и низком риске выявления клинически значимого РПЖ биопсия предстательной железы может не выполняться.

Пациентам с отрицательным результатом первичной биопсии предстательной железы без предварительно выполненной мпМРТ и сохраняющимся подозрением на РПЖ показана мпМРТ (не ранее 8–12 недель после биопсии для уменьшения выраженности постбиопсийных артефактов). При выявлении очагов PI-RADS v2 ≥ 3 показана мпМРТ-таргетная биопсия, при PI-RADS v2 ≤ 2 и высоком риске выявления клинически значимого РПЖ показана систематическая биопсия предстательной железы.

МРТ также может использоваться для местного (категория Т) и регионального (категория N) стадирования у пациентов с промежуточными и высоким онкологическим риском;

36.5. биопсия предстательной железы под контролем ТрУЗИ:

необходимость выполнения пациенту биопсии предстательной железы основывается на данных анализа ПСА и (или) ПРИ с учетом результатов мпМРТ. Изолированное

повышение уровня ПСА не требует выполнения биопсии предстательной железы, так как его причиной могут быть факторы, не связанные с РПЖ. При выявлении изолированного повышения уровня ПСА, перед назначением биопсии предстательной железы анализ следует повторить спустя две-три недели, исключив факторы, которые могут повлиять на результат исследования (например, эякуляция, манипуляции на предстательной железе, простатит). Рутинное назначение антибактериальных ЛП у пациентов без симптомов простатита с целью снижения уровня ПСА не показано. При исключении иных факторов, которые могли повлиять на уровень ПСА, необходимо перейти к уточняющей диагностике (например, мпМРТ) или выполнению биопсии предстательной железы.

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы как минимум из 10–12 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия) со взятием дополнительных столбиков из подозрительных мест по данным ПРИ, ТрУЗИ или мпМРТ (мпМРТ-таргетная биопсия). Взятие таргетных образцов из подозрительных зон, выявленных при мпМРТ, может осуществляться с использованием когнитивного подхода или программ, совмещающих УЗИ/МРТ изображения. Показано взятие не менее 2–5 столбиков ткани из каждого очага, выявленного при мпМРТ.

Медицинские показания к биопсии предстательной железы:

повышение уровня ПСА с учетом результатов мпМРТ (если была выполнена до биопсии) и (или) подозрение на рак при ПРИ. У пациентов с негативной мпМРТ (PI-RADS ≤ 2) и низким риском выявления клинически значимого РПЖ (например, при плотности ПСА $< 0,15$ нг/мл/см³) биопсия может не выполняться.

Медицинскими противопоказаниями к выполнению биопсии являются острый простатит и неконтролируемая коагулопатия. При назначении биопсии предстательной железы учитываются такие факторы, как ожидаемая продолжительность жизни, являющаяся производной возраста пациента и наличия хронической патологии, а также возможные медицинские противопоказания к дальнейшему лечению, связанные с сопутствующими заболеваниями.

Рутинное назначение биопсии предстательной железы пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет не должно быть основано исключительно на повышении уровня ПСА при отсутствии клинических симптомов. Исключение составляют ситуации, когда тяжесть общего состояния пациента связана с распространенным РПЖ. Для пожилых бессимптомных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет предпочтительно динамическое медицинское наблюдение (далее – динамическое наблюдение) с рассмотрением вопроса о биопсии предстательной железы при быстром нарастании уровня ПСА, появлении клинических симптомов заболевания или признаков метастатического процесса.

Для биопсии под контролем ТрУЗИ используется игла 16–18G, столбики ткани следует получать из заднелатеральных отделов предстательной железы, поскольку поражение этих зон встречается чаще всего. Биопсийные столбики из разных зон предстательной железы маркируются и направляются на патоморфологическое исследование в отдельных кассетах (по 1, максимум 2 столбика). При отрицательных данных биопсии предстательной железы и сохранении медицинских показаний к ее повтору выполняется мпМРТ с последующим проведением мпМРТ-таргетной с или без систематической биопсии.

Медицинские показания для повторной биопсии предстательной железы:

нарастание или персистенция повышенного уровня ПСА;

патология при ПРИ;

обнаружение внутрипротоковой карциномы в предшествующих биоптатах;

выявление подозрительных изменений при мпМРТ;

наличие атипичской мелкой ацинарной пролиферации (Atypical small acinar proliferation, далее – ASAP) или распространенной (выявленная в трех и более биопсийных столбиках) простатической интраэпителиальной неоплазии (Prostatic intraepithelial neoplasia high grade, далее – PIN high grade) в предшествующих биопсиях у пациентов с высоким риском выявления клинически значимого РПЖ.

Использование промежуточного доступа для взятия биопсии предстательной железы позволяет снизить частоту инфекционных осложнений. Для снижения риска осложнений трансректальной мультифокальной биопсии показано использование антибиотикопрофилактики: 500 мг ципрофлоксацина внутрь каждые 12 часов, начиная за 2–3 часа до процедуры и далее 1–3 суток, или иных антибактериальных ЛП в зависимости от конкретной клинической ситуации и аллергологического анамнеза, в том числе использование таргетной антибиотикопрофилактики после получения результатов бактериологического исследования мазка из прямой кишки или расширенной антибиотикопрофилактики, использующей комбинацию нескольких классов антибиотиков (например, фторхинолон + аминогликозид или фторхинолон + цефалоспорины). С целью дополнительного снижения количества инфекционных осложнений, перед выполнением трансректальной биопсии целесообразно выполнение обработки прямой кишки повидон-йодом. При развитии септических осложнений показана экстренная госпитализация в больничную организацию.

С целью уменьшения болевых ощущений при проведении систематической биопсии под контролем ТрУЗИ показано применение трансректальной перипростатической инфильтрации анестетика под контролем ТрУЗИ. Для анестезии используется 5–10 мл 1–2 % раствора лидокаина с каждой стороны (с учетом аллергологического анамнеза пациента);

36.6. морфологическое исследование биоптата:

при описании гистологических изменений в биопсийном материале используется следующая терминология:

доброкачественная ткань (отсутствует злокачественный рост), при необходимости перечислить неопухолевые изменения;

активное воспаление;

продуктивное, в том числе гранулематозное воспаление;

PIN high grade;

простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени с атипичными железами, подозрительными на аденокарциному (PIN ATYP);

фокус атипичных желез, образований подозрительных на аденокарциному, ASAP (подозрительная на рак);

аденокарцинома, указать тип и подтип;

интрадуктальная карцинома.

Биопсия предстательной железы, не содержащая железистой ткани, должна быть описана как неинформативная.

Обязательные морфологические признаки для отражения в гистологическом заключении по материалу мультифокальных пункционных биопсий:

длина каждого столбика (мм);

число и доля пораженных столбиков от общего числа;

протяженность (мм) и доля рака (%) в каждом столбике. При этом, в случае фрагментированного поражения учитывается общая длина поражения, включая опухолевые и неопухолевые участки, от начала первого очага до конца последнего очага рака;

ISUP grade в каждом столбике систематического этапа и общий ISUP grade в столбиках таргетного этапа из каждого очага (при отсутствии рака в таргетных биопсийных столбиках из очагов PIRADS 4–5 рекомендовано указание выявленных неопухолевых изменений, в том числе вариантов гиперпластических процессов и типа воспаления);

доля 4/5 паттернов Глисона (%);

наличие криброзного паттерна;

наличие интрадуктальной карциномы;

наличие периневральной инвазии;

наличие лимфоваскулярной инвазии;

наличие экстрапростатического распространения;

36.7. ОСГ:

ОСГ показана пациентам с подозрением на метастатический РПЖ, пациентам с высоким или крайне высоким онкологическим риском, а также пациентам с промежуточным неблагоприятным риском, или при наличии жалоб на боли в костях у других категорий пациентов. При выявлении зон гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП показано рентгенологическое исследование этих зон;

36.8. КТ (МРТ):

КТ (МРТ) ОМТ и ОБП используется для выявления регионарных и отдаленных лимфогенных или висцеральных метастазов и показана пациентам с подозрением на метастатический РПЖ, пациентам с высоким или крайне высоким онкологическим риском, а также пациентам с промежуточным неблагоприятным риском. КТ ОГК используется для выявления отдаленных метастазов и показана пациентам с подозрением на метастатический РПЖ;

36.9. 18F-PSMA–ПЭТ/КТ:

18F-PSMA–ПЭТ/КТ обладает большей чувствительностью в выявлении регионарных и отдаленных метастазов по сравнению с ОСГ и КТ. Исходя из этого 18F-PSMA–ПЭТ/КТ может использоваться при первичном стадировании у пациентов с РПЖ с высоким и очень высоким риском, однако с учетом отсутствия данных о прогнозе и оптимальном лечении пациентов с метастазами, выявленными только по данным 18F-PSMA–ПЭТ/КТ, решение об изменении лечения в таких случаях необходимо принимать с учетом каждой конкретной клинической ситуации;

36.10. медико-генетическое консультирование:

исследование мутаций в генах: BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, HOXB13, гены репарации ошибочно спаренных нуклеотидов.

Медико-генетическое консультирование с последующим тестированием на наличие герминальных мутаций в указанных генах может проводиться по решению врачебного консилиума пациентам:

с диагностированным РПЖ высокого онкологического риска при наличии родственника с РПЖ, диагностированным в возрасте <60 лет;

при наличии нескольких родственников с РПЖ, диагностированным в возрасте <60 лет, или родственником, умершим от РПЖ;

с семейным анамнезом герминальных мутаций или семейным анамнезом множества злокачественных новообразований в пределах одной линии предков.

37. Стадирование:

наиболее ценными предиктивными методами в отношении патологической стадии новообразования является комбинация уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени местной распространенности (сТ). На основании этих данных до начала лечения определяется степень онкологического риска для каждого пациента. Под степенью онкологического риска понимают вероятность развития рецидива заболевания. Определение степени онкологического риска крайне важно с точки зрения правильного выбора последующего лечения. Группы риска рецидива заболевания у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ представлены в приложении 12.

ГЛАВА 8 ЛЕЧЕНИЕ РПЖ

38. Вариантами лечения клинически локализованного РПЖ (сТ1–2N0M0) являются: радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± андроген-депривационная терапия (далее – АДТ);

лучевая терапия ± АДТ;

активное медицинское наблюдение (далее – активное наблюдение);

динамическое наблюдение.

Радикальными методами лечения РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе. Отсроченное лечение включает активное наблюдение (active surveillance) и динамическое наблюдение (watchful waiting);

38.1. активное наблюдение:

активное наблюдение предлагается пациентам с РПЖ моложе 70 лет с низким онкологическим риском: клиническая стадия cT1-cT2a, ПСА ≤ 10 нг/мл, плотность ПСА $< 0,15$ нг/мл/см³, ГД 1, ограниченный объем рака в биопсии. Биопсия предстательной железы при этом должна была быть выполнена с соблюдением всех необходимых требований, включая не менее 10–12 биоптатов (точек).

В качестве основных методов контроля лечения при медицинском наблюдении используются ПСА, ПРИ, повторная биопсия предстательной железы с или без мпМРТ. Анализ ПСА выполняется не реже одного раза в 6 месяцев, ПРИ – один раз в 12 месяцев. При отсутствии подозрения на прогрессирование на основании других критериев медицинского наблюдения, повторная рутинная биопсия выполняется не реже 1 раза в два года.

Медицинским показанием к радикальному лечению являются любой из перечисленных критериев: увеличение суммы Глисона в биопсийном материале, увеличение cT по результатам ПРИ, увеличение числа положительных столбиков в биоптате и (или) их длины;

38.2. динамическое наблюдение:

динамическое наблюдение (управляемое паллиативное лечение) может осуществляться у пациентов с подтвержденным РПЖ без клинической симптоматики при наличии выраженной сопутствующей патологии и низкой ожидаемой продолжительностью жизни (менее 10 лет). У данных пациентов начало лечения РПЖ целесообразно отложить. Целью динамического наблюдения является предотвращение проявления нежелательных реакций и токсичности лечения (в особенности гормонального). Динамическое наблюдение проводится до развития местного или системного прогрессирования, или появления жалоб, связанных с РПЖ;

38.3. радикальная простатэктомия:

радикальная простатэктомия является основным видом лечения пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском, ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к оперативному вмешательству.

Оперативное вмешательство включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков и простатического отдела уретры. Расширенная тазовая лимфодиссекция, выполняемая при радикальной простатэктомии, должна включать удаление лимфоузлов из запирательной ямки (в том числе расположенных краниально и каудально от запирательного нерва), удаление лимфоузлов, расположенных медиально и латерально относительно внутренней подвздошной артерии, удаление лимфоузлов, расположенных по ходу наружной подвздошной артерии и вены. Проксимальной границей расширенной лимфодиссекции является бифуркация общей подвздошной артерии или место перекреста мочеточника с общей подвздошной артерией.

Необходимость выполнения расширенной тазовой лимфодиссекции зависит от степени онкологического риска у конкретного пациента. У пациентов с низким риском наличия метастазов, определяемым как вероятность < 5 % метастатического поражения лимфоузлов по существующим номограммам (номограммы Briganti, Roach или Memorial Sloan Kettering Cancer Center, далее – MSKCC), выполнение тазовой лимфодиссекции не является обязательным. У пациентов с риском поражения лимфоузлов > 5 % показано выполнение расширенной тазовой лимфодиссекции.

Пациенты с низкой вероятностью экстракапсулярного распространения РПЖ в зоне прохождения сосудисто-нервного пучка являются кандидатами для нервосберегающей радикальной простатэктомии. МпМРТ дополнительно используется в качестве вспомогательного метода для отбора пациентов, подходящих для выполнения нервосберегающей простатэктомии. Если во время оперативного вмешательства

возникает подозрение на наличие остаточного злокачественного новообразования, необходимо удалить сосудисто-нервный(ые) пучок(и).

Частота недержания мочи после оперативного вмешательства снижается при тщательном сохранении дистального сфинктера мочевого пузыря и достаточной длины мембранозной уретры. Сохранение шейки мочевого пузыря способствует более раннему восстановлению функции удержания мочи, но может увеличивать риск нерадикальности оперативного вмешательства.

Неоадьювантная АДТ перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты оперативного вмешательства.

При патоморфологическом исследовании после радикальной простатэктомии предстательная железа исследуется полностью с предварительной маркировкой краев резекции и последующей фиксацией. В средней трети срезы выполняются с шагом 4–5 мм, отдельно маркируется верхушка и основание с дистальной и проксимальной частью простатической части уретры, экстрапростатическая часть семенных пузырьков.

Ряд морфологических признаков, обязательных к отражению в гистологическом заключении:

- размеры предстательной железы (нефиксированной);
- гистологический тип новообразования, подтип (в том числе их сочетание);
- сумма Глисона и ГД – в случаях наличия одного очага рака или нескольких, но однотипного строения рекомендовано определение общей (глобальной) суммы Глисона и ГД; при наличии нескольких очагов разного строения (по размеру, стадии pT, наибольшему грейду) определение суммы Глисона и ГД выполняется отдельно и отражается в гистологическом заключении;
- наличие и доля паттерна Глисона 4/5;
- наличие криброзного паттерна;
- наличие интрадуктальной карциномы;
- наличие перинеуральной инвазии (унифокальная или мультифокальная);
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие экстрапростатического распространения:
- инвазия шейки мочевого пузыря (инвазия среди толстых округлых пучков гладкомышечных волокон без нормальных протоковых и ацинарных структур предстательной железы вблизи);
- распространение за пределы гладкомышечного контура предстательной железы в фиброзной ткани по заднелатеральной поверхности, в том числе в жировую клетчатку;
- массивная перинеуральная инвазия сосудисто-нервного пучка по заднелатеральной поверхности;
- инвазия экстрапростатической части семенных пузырьков;
- статус хирургического края: позитивный (негативный), в случае позитивного – суммарная длина в мм, паттерн Глисона, тип (экстрапростатический или интрапростатический);
- статус лимфоузлов: число исследованных и число пораженных из каждой области, максимальный размер метастаза (мм), паттерн Глисона;

38.4. адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии:

адьювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр рассматривается при наличии новообразования по краю резекции (R1), прорастании новообразования за капсулу (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) по данным гистологического исследования удаленного после радикальной простатэктомии препарата. По медицинским показаниям адьювантная лучевая терапия проводится при наличии как минимум двух факторов риска из трех: ГД 4/5, pT3/4, позитивный хирургический край. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания в условиях 3D планирования. Альтернативным подходом является проведение спасительной дистанционной лучевой терапии при БХР как можно раньше при росте ПСА ($> 0,1$ нг/мл). Данный подход используется, только если уровень ПСА через 4–8 недель после радикальной простатэктомии был менее $0,1$ нг/мл;

38.5. дистанционная лучевая терапия:

дистанционная лучевая терапия по радикальной программе является альтернативным подходом к лечению локализованного РПЖ наряду с радикальной простатэктомией. Тактика лечения различается в зависимости от принадлежности пациента к той или иной прогностической группе.

Локализованный РПЖ с низким онкологическим риском: целесообразно проведение дистанционной лучевой терапии с использованием техники 3D, IMRT или VMAT до СОД 74–76 Гр. Возможно проведение лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования: 60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций за 6 недель. Объем облучения включает в себя предстательную железу с семенными пузырьками или без них. Облучение лимфоузлов таза или проведение неоадьювантной или адьювантной АДТ не показано.

Локализованный РПЖ с промежуточным риском: увеличение дозы лучевой терапии до 76–78 Гр (при использовании техники 3D, IMRT или VMAT) улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с промежуточным риском. Возможно проведение лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования: РОД 2,7 Гр/26 фракций или РОД 2,5 Гр/28 фракций. Пациентам показано проведение неоадьювантной, сопутствующей и адьювантной АДТ общей длительностью 4–6 месяцев.

Локализованный РПЖ с высоким риском: увеличение дозы лучевой терапии до 76–78 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения этой категории пациентов. Этим пациентам показано проведение неоадьювантной, сопутствующей и длительной (24–36 месяцев и более) адьювантной АДТ. Объем облучения включает в себя предстательную железу и семенные пузырьки. Данная группа пациентов может рассматриваться в качестве кандидатов для облучения тазовых лимфоузлов.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии:

дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием техники 3D, IMRT или VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

прямая кишка – в объем облучения V_{75} должно попадать меньше 15 % объема органа;

мочевой пузырь – в объем облучения V_{75} должно попадать не более 25 % объема органа;

кишечник – в объем облучения V_{45} должно попадать не более 195 см³ объема органа.

Режим среднего гипофракционирования дозы облучения в условиях IMRT/VMAT (2,5–3,0 Гр за фракцию в течении 4–6 недель) не увеличивает токсичность и имеет одинаковую переносимость со стандартным режимом фракционирования, в связи с чем гипофракционирование может применяться как альтернатива классическому фракционированию при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования.

Медицинскими противопоказаниями к лучевой терапии являются наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У пациентов, подвергшихся трансуретральной резекции предстательной железы (далее – ТУРП), лучевая терапия не должна начинаться ранее, чем через 12–20 недель после оперативного вмешательства;

38.6. неоадьювантная и адьювантная АДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией:

сочетание дистанционной лучевой терапии с кратковременной (4–6 месяцев) адьювантной АДТ аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона релизинг гормона (далее – ЛГРГ) показано пациентам с клинически локализованным РПЖ с промежуточным неблагоприятным риском. Длительная (24–36 месяцев и более) адьювантная АДТ показана при локализованном РПЖ с высоким и очень высоким риском, поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей

выживаемости. В этих случаях может использоваться фармакологическая кастрация аналогами или антагонистами ЛГРГ, или хирургическая кастрация. АДТ целесообразно начинать за 2–3 месяца до лучевой терапии, что способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ;

38.7. интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия):

брахитерапия применяется в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

Медицинские показания к брахитерапии:

в самостоятельном виде: локализованный РПЖ с низким риском или благоприятным промежуточным риском;

в качестве буста перед дистанционной лучевой терапией при нематастатическом РПЖ с неблагоприятным промежуточным, высоким и крайне высоким риском (при условии $cT \leq cT3a$) с удовлетворительной функцией мочеиспускания. В этом случае показано проведение неоадьювантной, сопутствующей и кратковременной (РПЖ с неблагоприятным промежуточным риском) или длительной (РПЖ с высоким и крайне высоким риском) адьювантной АДТ. Возможно проведение брахитерапии после ТУРП, при этом целесообразно выполнять оперативное вмешательство в минимальном объеме и начинать брахитерапию после полного заживления раны (не ранее 3 месяцев после ТУРП).

Медицинские противопоказания к брахитерапии:

ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет;

наличие большого или плохо заживающего дефекта (предпузыря) после ТУРП;

нарушение коагуляции;

объем предстательной железы более 50 см³;

выраженные нарушения мочеиспускания – IPSS >20, снижение объемной скорости мочеиспускания ($Q_{max} < 10$ мл/с) или количество остаточной мочи >100 мл.

При проведении брахитерапии СТВ включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки. СТВ охватывается min 90 %-й изодозой. При проведении монотерапии проводят 2 фракции по 13,5 Гр. При использовании брахитерапии как буста перед дистанционной лучевой терапией проводят 15,0 Гр однократно. Негомогенность дозы допускается ± 10 %, а в локализованных «горячих» точках – до 30 %. Дистанционный этап облучения проводится в режиме стандартного фракционирования до СОД 44–46 Гр или гипофракционирования (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр).

39. Местно-распространенный РПЖ (T3-4N0M0 или T1-4N1M0):

вариантами лечения местно-распространенного РПЖ являются:

комбинация лучевой и гормональной терапии;

радикальная простатэктомия $\pm$ адьювантная лучевая терапия $\pm$ адьювантная АДТ;

АДТ;

динамическое наблюдение;

39.1. неоадьювантная и адьювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной или сочетанной лучевой терапией:

у пациентов с местно-распространенным РПЖ комбинация дистанционной или сочетанной лучевой терапии с длительной АДТ (от 2 до 3 лет) является стандартной. В этих случаях используется хирургическая или фармакологическая кастрация. Начало АДТ за 2–3 месяца до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы и купированию местных симптомов РПЖ.

По решению врачебного консилиума возможно добавление к стандартной комбинации лучевой терапии с длительной АДТ абиратерона ацетата 1000 мг в сутки с преднизолоном 5 мг в сутки в течение 2 лет у пациентов с местно-распространенным РПЖ с клиническим поражением регионарных лимфоузлов (N1) или с двумя признаками из трех нижеперечисленных (клиническая стадия T3–T4, ГД 4–5, исходный ПСА ≥ 40 нг/мл).

Проводится дистанционная либо сочетанная лучевая терапия. Предпочтительно использование 3D, IMRT или VMAT техники облучения, при котором СОД достигает 76–80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфоузлов в СОД 46–50 Гр показано при наличии метастазов в лимфоузлах (N1) с дальнейшим подведением симультанного или последовательного буста на метастатически пораженные лимфоузлы до 60 Гр;

39.2. радикальная простатэктомия:

при местно-распространенном РПЖ может применяться у компенсированных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 5–7 лет при высокой вероятности радикального удаления рака. Критерием отбора для оперативного лечения может служить предполагаемая односторонняя ограниченная инвазия капсулы предстательной железы (Т3а). Как этап мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных пациентов с более распространенными новообразованиями или метастазами в лимфоузлах. Неоадьювантная АДТ перед радикальной простатэктомией не показана;

39.3. адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии:

адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии рассматривается при обнаружении по данным гистологического исследования удаленного препарата инвазии новообразования за пределы капсулы (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b). Целесообразно проведение адьювантной лучевой терапии при наличии как минимум двух факторов риска из трех: ГД 4/5, pT3/4, позитивный хирургический край. Лучевая терапия проводится в суммарной дозе 60 Гр в условиях 3D планирования после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом является проведение дистанционной лучевой терапии (в СОД 66 Гр) после периода медицинского наблюдения, как можно раньше при росте ПСА $>0,1$ нг/мл из неопределяемого диапазона. Данный подход используется у пациентов с более благоприятными прогностическими факторами – pT3a, время удвоения ПСА (далее – ВУПСА) >12 месяцев, ГД 1 (при условии, что уровень ПСА через 4–8 недель после радикальной простатэктомии был менее 0,1 нг/мл);

39.4. адьювантная АДТ и лучевая терапия после радикальной простатэктомии:

показана в случаях поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования после оперативного вмешательства (pN1) или ее нерадикальности и агрессивном опухолевом процессе. Данная тактика также показана при наличии подтвержденной персистенции ПСА после хирургического лечения (ПСА $\geq 0,1$ нг/мл через 4–8 недель после простатэктомии).

Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. В случаях поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования после оперативного вмешательства (pN1) в зону облучения включается не только ложе предстательной железы, но и весь таз. При ограниченном поражении лимфоузлов (не более двух), выполненной расширенной тазовой лимфодиссекции и высокой вероятности радикального излечения проведение АДТ откладывается до развития рецидива заболевания;

39.5. АДТ в самостоятельном виде:

проводится у пациентов с выраженными симптомами РПЖ, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний, при местно-распространенном раке с высоким риском (ПСА >50 нг/мл и ВУПСА <12 месяцев). В данной ситуации кроме стандартной АДТ возможно проведение интермиттирующей АДТ или монотерапии антиандрогенами первого поколения (ципротерона ацетат);

39.6. динамическое наблюдение:

показано бессимптомным пациентам с уровнем ПСА <50 нг/мл и ВУПСА >12 месяцев, отказывающимся от локальной терапии или не подлежащим этому лечению из-за медицинских противопоказаний;

39.7. паллиативное облучение таза:

при распространенных новообразованиях большого объема, сопровождающихся выраженными симптомами, может использоваться паллиативная дистанционная лучевая терапия для уменьшения дизурических расстройств, болей, купирования макрогематурии. Рекомендуемая доза: РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

40. Лечение РПЖ с отдаленными метастазами:

основным методом лечения РПЖ с отдаленными метастазами является АДТ (хирургическая или фармакологическая кастрация) в комбинации с ранней химиотерапией доцетакселом или лучевой терапией на первичное злокачественное новообразование;

40.1. хирургическая кастрация:

преимуществом метода хирургической кастрации является быстрое снижение уровня тестостерона в крови. Кастрация, как и другие методы АДТ, приводят к снижению либидо и потенции, общей слабости, утомляемости, анемии, потере мышечной силы, остеопорозу, а в редких случаях к патологическим переломам, приливам и гинекомастии. Нежелательные реакции АДТ, их медицинская профилактика и лечение представлены в приложении 13;

40.2. медикаментозная (фармакологическая) кастрация:

заключается в использовании аналогов или антагонистов ЛГРГ. Преимуществом использования медикаментозной кастрации является психологический эффект сохранения яичек, а также обратимость эффекта при отмене ЛП. Назначение аналогов ЛГРГ приводит к первоначальному выбросу лютеинизирующего гормона с последующим истощением его выработки, что ведет к подъему, а затем стойкому снижению уровня тестостерона в крови до кастрационных значений (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л). Достижение кастрационного уровня при использовании аналогов ЛГРГ происходит через 2–4 недели после начала лечения. Эффективность и нежелательные реакции медикаментозной и хирургической кастрации одинаковы. При длительном применении медикаментозной кастрации необходим контроль за уровнем тестостерона.

ЛП, применяемые при медикаментозной (фармакологической) кастрации:

лейпрорелин (порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для внутримышечного введения 3,75 мг во флаконах (в комплекте с растворителем в ампулах 2 мл)) 3,75 мг 1 раз / 4 недели³;

лейпрорелин (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 7,5 мг или 22,5 мг, или 45 мг в шприце в комплекте с растворителем в шприце) 7,5 мг 1 раз / 4 недели или 22,5 мг 1 раз / 12 недель, или 45 мг 1 раз / 24 недель³;

трипторелин (порошок/лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг в шприце в комплекте с растворителем) 3,75 мг 1 раз / 4 недели или 11,25 мг 1 раз / 12 недель³;

³ Различия в дозировках, способах и кратности введения обусловлены различными лекарственными формами (в зависимости от производителя лекарственного средства).

Первоначальная стимуляция выработки лютеинизирующего гормона и тестостерона при лечении аналогами ЛГРГ может проявиться обострением симптоматики в течение первых нескольких недель лечения (усиление боли в костях) и иногда может приводить к патологическим переломам костей, компрессии спинного мозга и смерти. Для предотвращения таких осложнений следует назначать антиандрогены первого поколения (ципротерона ацетат) одновременно или за 1 неделю до введения аналога ЛГРГ и продолжать его прием в течение первых 2–4 недель лечения. Поскольку антиандрогены снижают, но полностью не устраняют первоначальную гиперпродукцию тестостерона, у пациентов с высоким риском компрессии спинного мозга или задержки мочи следует использовать хирургическую кастрацию или антагонисты ЛГРГ;

40.3. ранняя комбинированная терапия метастатического РПЖ:

основным прогностическим и, в ряде случаев, предиктивным фактором у пациентов с гормон-чувствительным метастатическим РПЖ является степень распространенности

(volume) заболевания. Степень распространенности оценивается по данным стандартных методов диагностики, включающих ОСГ и КТ ОГК, ОБП, ОМТ. К заболеванию с большой распространенностью (high volume) относятся случаи с наличием висцеральных метастазов и (или) 4 и более метастазов в костях скелета с локализацией хотя бы одного из них вне таза или позвоночника. К заболеванию с малой распространенностью (low volume) относятся все остальные пациенты (с метастазами в нерегионарных лимфоузлах и (или) тремя и менее метастазами в костях скелета и (или) поражением только костей таза или позвоночника). Кроме того, необходимо различать метастатический РПЖ при первичной диагностике (синхронные метастазы) и случаи, когда метастазы развиваются после проведения терапии неметастатического РПЖ (метахронные метастазы).

Проведение шести курсов химиотерапии доцетакселом у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ не имеющих медицинских противопоказаний к данной терапии, приводит к значительному увеличению времени до прогрессирования и общей выживаемости. Проведение химиотерапии начинается в течение 3–4 месяцев после начала АДТ. Доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1, 1,5, 4, 6 мл) в дозе 75 мг/м² вводится один раз в три недели до 6 курсов, после чего продолжается медицинское наблюдение за пациентом. При рассмотрении медицинских показаний к ранней химиотерапии доцетакселом необходимо учитывать то, что при РПЖ с малой распространенностью (low volume) эффективность данной терапии менее обоснована. По решению врачебного консилиума могут быть рассмотрены другие варианты комбинированного лечения в дополнение к АДТ (в том числе при наличии медицинских противопоказаний к ранней химиотерапии доцетакселом).

Пациентам с малой распространенностью (low volume) метастатического поражения показано проведение дистанционной лучевой терапии на предстательную железу по радикальной программе. При выборе режима проведения лучевой терапии целесообразно использовать гипофракционированные режимы. Тактика использования комбинированной терапии в добавление к АДТ при метастатическом гормон-чувствительном РПЖ (в зависимости от критериев CHAARTED) представлена в приложении 14.

ГЛАВА 9 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РПЖ

41. Медицинское наблюдение пациентов с РПЖ после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)).

У бессимптомных пациентов рекомендуется медицинский осмотр со сбором специфического анамнеза, определение уровня ПСА и ПРИ. Исследования выполняются через 4–8 недель после радикального лечения, затем через 3, 6 и 12 месяцев после лечения, затем каждые 6 месяцев до 3 лет, и далее 1 раз в год.

Режим медицинского наблюдения индивидуализируется при росте уровня ПСА или развития осложнений лечения.

Метастазы могут быть выявлены при КТ (МРТ) или ОСГ. Не следует регулярно проводить сканирование костей и другие методы визуализации у бессимптомных пациентов, если нет признаков БХР. При наличии болей в костях показано выполнение ОСГ или рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

42. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы при применении паллиативной АДТ:

эффект лечения оценивается через 3 месяца после начала АДТ. Обследование должно включать медицинский осмотр со сбором специфического анамнеза, ПРИ и измерение уровня ПСА. Схема медицинского наблюдения должна быть

индивидуализирована с учетом симптомов заболевания, факторов прогноза и используемого лечения.

У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения медицинское наблюдение проводится каждые 6 месяцев.

У пациентов с отдаленными метастазами и хорошим эффектом лечения медицинское наблюдение проводится каждые 3–6 месяцев.

При стабилизации процесса использование методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, ОСТ) не рекомендуется. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта от лечения показано рестадирование с использованием ОСТ и КТ трех зон (ОГК, ОБП и ОМТ).

ГЛАВА 10

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА РПЖ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

43. Персистенция ПСА после радикальной простатэктомии:

после радикальной операции уровень ПСА быстро снижается и достигает неопределяемых значений. Сохранение ПСА при первом контроле через 4–8 недель после оперативного вмешательства на уровне $\geq 0,1$ нг/мл получило название персистенции ПСА. Персистенция ПСА обладает более неблагоприятными прогнозом, чем БХР. При персистенции с уровнем ПСА $> 0,2$ нг/мл показано выполнение 18F-PSMA-ПЭТ/КТ, поскольку результаты исследования будут влиять на тактику лечения. У пациентов без признаков метастатического поражения показано проведение спасительной лучевой терапии в комбинации с длительной АДТ (в течение 2-х лет).

44. Рецидив после радикальной простатэктомии:

44.1. диагностика и прогноз:

если уровень ПСА при первом контроле после радикальной простатэктомии составлял $< 0,1$ нг/мл, то последующий рост до $\geq 0,2$ нг/мл, подтвержденный при повторном анализе с интервалом не менее 2 недель, является БХР.

Развитие БХР не всегда сопровождается последующим прогрессированием РПЖ, появлением метастазов и смертностью. Исходя из этого Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, далее – EAU) выделяет два основных неблагоприятных прогностических фактора при БХР после хирургического лечения: ВУПСА < 1 года и ГД ≥ 4 . Пациенты с БХР после радикальной простатэктомии могут быть стратифицированы в группу низкого риска по EAU (ВУПСА > 1 года и ГД < 4) и высокого риска по EAU (ВУПСА < 1 года или ГД ≥ 4).

У пациентов с БХР вероятность визуализировать местный рецидив или метастазы при использовании лучевых методов диагностики зависит от уровня ПСА. Традиционные КТ или ОСТ обладают низкой чувствительностью при низком уровне ПСА и рекомендуются к использованию при достижении уровня ПСА 10 нг/мл. ПЭТ/КТ с 18F-фторметилхолином (далее – 18F-фторметилхолин-ПЭТ/КТ) и особенно 18F-PSMA-ПЭТ/КТ обладают значительно большей чувствительностью. Так, 18F-PSMA-ПЭТ/КТ показана пациентам с БХР и уровнем ПСА $> 0,2$ нг/мл, если результаты исследования способны повлиять на тактику лечения. 18F-фторметилхолин-ПЭТ/КТ показана пациентам с БХР и уровнем ПСА > 1 нг/мл, если результаты могут повлиять на тактику лечения;

44.2. лечение:

стандартного лечения БХР после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, спасительную лучевую терапию на область удаленной предстательной железы в комбинации с АДТ или без нее, АДТ в самостоятельном виде.

Динамическое наблюдение с периодическим определением уровня ПСА показано при БХР низкого риска по EAU.

Пациентам с БХР высокого риска по ЕАУ показано проведение ранней спасительной дистанционной лучевой терапии. Эффективность лучевой терапии напрямую зависит от уровня ПСА, при котором она была начата, при этом наилучшие результаты достигаются при уровне ПСА $<0,2$ нг/мл. Поэтому не рекомендуется ждать превышения уровня ПСА определенного порогового значения (например, $0,2$ нг/мл), а начинать лечение как можно раньше после двух повышений уровня ПСА. Проводится дистанционная лучевая терапия на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД как минимум 66 Гр. Негативный результат ПЭТ/КТ не влияет на необходимость проведения спасительной лучевой терапии.

Отмечается улучшение результатов спасительной дистанционной лучевой терапии при комбинации последней с АДТ (аналоги или антагонисты ЛГРГ, хирургическая кастрация). Медицинские показания к АДТ и ее длительность целесообразно устанавливать с учетом риска дальнейшего прогрессирования БХР. Пациентам с высоким риском прогрессирования (ПСА $>0,7$ нг/мл и ГД >4) показана длительная АДТ в течение 2 лет; при промежуточном риске (ПСА $<0,7$ нг/мл и ГД 4) достаточно 6 месяцев медикаментозной кастрации. При низком риске прогрессирования (ПСА $<0,5$ нг/мл и ГД <4) показано проведение спасительной лучевой терапии без АДТ.

АДТ в самостоятельном виде при БХР после радикальной простатэктомии должна проводиться у пациентов с высоким риском прогрессирования: ВУПСА <6 –12 месяцев или ГД $>2/3$ и длительной ожидаемой продолжительностью жизни. Для определения времени начала АДТ при БХР используются следующие критерии: при ВУПСА ≤ 6 месяцев – начало АДТ показано при достижении уровня ПСА ≥ 4 нг/мл, при ВУПСА >6 месяцев – начало АДТ показано при уровне ПСА ≥ 20 нг/мл. В данной ситуации кроме стандартной АДТ возможно проведение интермиттирующей АДТ или монотерапии антиандрогенами первого поколения.

45. Рецидив после лучевой терапии по радикальной программе:

45.1. диагностика и прогноз:

если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22–33 месяца достигает минимальных значений (надир ПСА). Задолго до выявления клинически определяемого рецидива заболевания обычно отмечается рост уровня ПСА. БХР после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае подтвержденного роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Основными неблагоприятными прогностическими факторами смертности от РПЖ при БХР после лучевой терапии являются интервал до развития рецидива <18 месяцев и ГД 4–5. Пациенты с БХР после лучевой терапии могут быть стратифицированы в группу низкого риска по ЕАУ (интервал до развития рецидива >18 месяцев и ГД 1–3) и высокого риска по ЕАУ (интервал до развития рецидива <18 месяцев или ГД 4–5).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии посредством биопсии должна осуществляться только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия или лучевая терапия).

МРТ ОМТ имеет высокую диагностическую эффективность в выявлении местного рецидива РПЖ после лучевой терапии и улучшает точность выполнения биопсии для подтверждения рецидива. При планировании местной спасительной терапии целесообразно выполнение 18F-PSMA-ПЭТ/КТ для исключения метастазов;

45.2. лечение БХР после лучевой терапии по радикальной программе:

стандартного лечения БХР после лучевой терапии нет. Варианты лечения БХР после дистанционной лучевой терапии включают динамическое наблюдение, локальную спасительную терапию (простатэктомия, брахитерапия) и паллиативную АДТ.

У пациентов с БХР низкого риска по ЕАУ после дистанционной лучевой терапии целесообразно проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

У пациентов с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы в сочетании с ростом уровня ПСА до уровня <10 нг/мл, начальной ГД $< 2/3$

и клинической стадией T1–2, отсутствием поражения регионарных лимфоузлов и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более может выполняться простатэктомия или цистпростатэктомия. Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких оперативных вмешательств. Лечение целесообразно проводить в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

Брахитерапия при лечении местного рецидива после лучевой терапии обладает преимуществами по сравнению с хирургическим лечением за счет снижения риска тяжелых осложнений по стороны мочевых путей.

При БХР после лучевой терапии используются принципы проведения АДТ в самостоятельном виде, описанные при лечении БХР после простатэктомии согласно пункту 44 настоящего клинического протокола.

ГЛАВА 11

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К КАСТРАЦИИ РПЖ

46. В зависимости от наличия или отсутствия метастазов различают две формы резистентного к кастрации РПЖ (далее – РКРПЖ): неметастатическую и метастатическую.

47. Диагностика и лечение неметастатического РКРПЖ:

неметастатический РКРПЖ диагностируется при наличии всех нижеперечисленных условий:

кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее одной недели, причем суммарный рост ПСА должен быть существенным: на 50 % и более по отношению к уровню надира и на не менее, чем на 2 нг/мл;

отсутствие отдаленных метастазов по данным стандартного обследования (ОСГ и КТ ОГК, ОБП и ОМТ), а также отсутствие отдаленных метастазов при предыдущем обследовании.

Риск прогрессирования у пациентов с неметастатическим РКРПЖ зависит от ВУПСА. Высокий риск прогрессирования устанавливается при ВУПСА ≤ 10 месяцев, низкий риск – при ВУПСА >10 месяцев. Оценка ВУПСА проводится с использованием онлайн-калькуляторов (пример, https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time). Для вычисления ВУПСА используется не менее трех показателей ПСА $>0,2$ нг/мл, выполненных предпочтительно в течение последних 12 месяцев.

Пациентам с неметастатическим РКРПЖ с высоким риском прогрессирования (ВУПСА 10 месяцев и менее) врачебным консилиумом могут быть назначены антиандрогены нового поколения (даролутамид (таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 300 мг для приема внутрь) 600 мг внутрь 2 раза в сутки или энзалутамид (капсулы по 40 мг для приема внутрь) 160 мг внутрь 1 раз в сутки) до выявления метастазов.

Пациентам с неметастатическим РКРПЖ с низким риском прогрессирования (ВУПСА более 10 месяцев) показано динамическое наблюдение до развития метастазов.

48. Диагностика метастатического РКРПЖ:

метастатический РКРПЖ диагностируется при наличии всех нижеперечисленных условий:

кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее одной недели, с увеличением ПСА на 50 % и более в двух анализах по отношению к уровню надира;

или радиологическое прогрессирование: появление двух и более новых очагов в костях по данным ОСГ и (или) прогрессирование мягкотканых метастазов (по критериям RECIST 1.1).

Пациенты только с клиническими симптомами прогрессирования болезни должны быть дообследованы для подтверждения диагноза.

При возникновении гормональной резистентности у пациентов, получающих аналоги или антагонисты ЛГРГ, лечение продолжается, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного. При уровне тестостерона $\geq 1,7$ нмоль/л (≥ 50 нг/дл) на фоне медикаментозной кастрации показана смена метода проведения АДТ (хирургическая кастрация или замена аналога на антагонист ЛГРГ).

49. При метастатическом РКРПЖ к вариантам лечения увеличивающими выживаемость относятся:

назначение ингибиторов андрогенных рецепторов (абиратерона ацетат, энзалутамид), таксанов (доцетаксел, кабазитаксел) и других ЛП;

49.1. ингибиторы андрогенных рецепторов:

назначение производится решением врачебного консилиума. У пациентов с бессимптомным или малосимптомным метастатическим РКРПЖ лечение следует начинать с менее токсичных абиратерона ацетата или энзалутамида, если они не получали длительную терапию ингибиторами андрогенных рецепторов по поводу гормон-чувствительного РПЖ или неметастатического РКРПЖ. Альтернативно, данные ЛП можно использовать после развития резистентности к доцетакселу.

Абиратерона ацетат (таблетки для приема внутрь по 250 мг или 500 мг) назначается внутрь в стандартной дозе 1000 мг в день натошак за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи в комбинации с приемом внутрь преднизолона (таблетки 5 мг для приема внутрь) 10 мг в день.

Энзалутамид (капсулы по 40 мг для приема внутрь) 160 мг в день показан пациентам с медицинскими противопоказаниями к приему абиратерона (сердечная недостаточность со снижением фракции выброса $>50\%$, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, дисфункция печени);

49.2. доцетаксел:

химиотерапия доцетакселом (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1, 1,5, 4, 6 мл) в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели внутривенно в течение одного часа на фоне приема внутрь преднизолона (таблетки 5 мг для приема внутрь) 10 мг в день.

Проведение химиотерапии доцетакселом показано у пациентов с прогрессированием на фоне терапии абиратерона ацетатом или энзалутамидом, или в качестве первой линии терапии РКРПЖ у пациентов с агрессивным течением онкологического процесса, или выраженной клинической симптоматикой.

Пациентам с прогрессированием РПЖ в течение 6–12 месяцев после окончания химиотерапии доцетакселом, которая проводилась по поводу гормон-чувствительного РПЖ, возобновление терапии доцетакселом при РКРПЖ не показано из-за низкой ожидаемой эффективности. Повторное назначение доцетаксела после его использования при гормон-чувствительном РПЖ уступает в эффективности ингибиторам андрогенных рецепторов;

49.3. кабазитаксел:

пациентам с резистентностью злокачественного новообразования к ингибиторам андрогенных рецепторов и с резистентностью или непереносимостью доцетаксела может назначаться по решению врачебного консилиума (кабазитаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 4,5 мл, 6 мл во флаконе) в виде внутривенных инфузий в дозе 20 мг/м^2 (предпочтительно) в течение одного часа или 25 мг/м^2 каждые 3 недели на фоне приема внутрь преднизолона (таблетки 5 мг для приема внутрь) 10 мг/день.

50. Терапия РКРПЖ без влияния на выживаемость, улучшающая качество жизни:

показана симптомным пациентам с резистентностью или непереносимостью терапии, увеличивающей выживаемость РКРПЖ.

Варианты терапии:

митоксантрон (концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг/мл) 12 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин каждые 3 недели, преднизолон (таблетки 5 мг для приема внутрь) 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

эстрамустина фосфат (капсулы 140 мг для приема внутрь) по 280 мг внутрь 2 раза в день;

дексаметазон (таблетки 0,5 мг для приема внутрь) 0,5 мг внутрь 1 раз в день либо преднизолон (таблетки 5 мг для приема внутрь) 5 мг внутрь 2 раза в день – утром и днем.

Для уменьшения болевого синдрома в костях и медицинской профилактики патологических переломов целесообразно использование бисфосфонатов. Длительный прием золедроновой кислоты (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 4 мг) в дозе 4 мг внутривенно в течение одного часа 1 раз в 3–4 недели или 1 раз в 12 недель у пациентов с РКРПЖ с костными метастазами снижает частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга). При использовании бисфосфонатов оправдано параллельное назначение ЛП кальция, содержащих суточную дозу в пересчете на элементарный кальций 500 мг и витамина D в суточной дозе 400 мг.

51. Другие виды терапии РКРПЖ:

у пациентов с агрессивными вариантами РПЖ (наличие висцеральных метастазов, низкий уровень ПСА и большой объем злокачественного новообразования, высокий уровень ЛДГ, высокий уровень раково-эмбрионального антигена (далее – РЭА), литические костные метастазы, гистологические признаки нейроэндокринной дифференцировки РПЖ) и неблагоприятными генетическим факторами (дефекты как минимум в 2 из PTEN, TP53 и RB1) могут быть использованы дополнительные варианты системной терапии;

51.1. монокимиотерапия карбоплатином:

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл) AUC 5, расчет дозы по формуле Calvert:

5 x (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault⁴ + 25) внутривенная инфузия в течение 60 мин в 1-й день, однократно;

интервал между курсами 3 недели;

⁴ Максимальная доза карбоплатина для целевого значения AUC=5 не должна превышать 750 мг.

51.2. цисплатин или карбоплатин + этопозид:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с регидратацией и постгидратацией, в 1-й день;

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл) AUC 5, расчет дозы по формуле Calvert:

5 x (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault⁵ + 25) внутривенная инфузия в течение 60 мин в 1-й день;

этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл во флаконах 5 мл) 80–100 мг/м² внутривенная инфузия за 1 час в 1–3 день;

интервал между курсами 3 недели;

⁵ Максимальная доза карбоплатина для целевого значения AUC=5 не должна превышать 750 мг.

51.3. доцетаксел или кабазитаксел + карбоплатин:

доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1, 1,5, 4, 6 мл) в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение одного часа в 1-й день однократно в сочетании ежедневным приемом с преднизолоном (таблетки 5 мг для приема внутрь) 10 мг/день;

кабазитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 4,5 мл, 6 мл во флаконе) в дозе 20 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение одного часа в 1-й день однократно в сочетании ежедневным приемом с преднизолона (таблетки 5 мг для приема внутрь) 10 мг/день;

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл) AUC 4–5, расчет дозы по формуле Calvert:

4–5 x (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault⁶ + 25) внутривенная инфузия в течение 60 мин в 1-й день, однократно;

интервал между курсами 3–4 недели.

⁶ Максимальная доза карбоплатина для целевого значения AUC=4 не должна превышать 600 мг.

52. Оценка эффекта лечения при РКРПЖ:

перед началом лечения, или сменой линии терапии обследование должно включать врачебный медицинский осмотр со сбором специфического анамнеза и оценкой клинических симптомов, лабораторные исследования (ПСА, тестостерон, общий анализ крови, креатинин, печеночные тесты, щелочная фосфатаза), ОСГ и КТ ОГК, ОБП и ОМТ.

Снижение уровня ПСА $\geq 30\%$ от исходного является признаком эффективности лечения и увеличения выживаемости. Изолированный рост ПСА при отсутствии картины клинического или рентгенологического прогрессирования не является критерием прекращения терапии, увеличивающей выживаемость. Для контроля активности заболевания целесообразно использовать сочетание ОСГ, КТ, измерения уровня ПСА и оценку клинической пользы от терапии.

При наличии мягкотканых (измеряемых) метастазов, критериями оценки эффекта лечения служат критерии RECIST 1.1. Динамику костных метастазов оценивают по количеству очагов гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП. Критерием прогрессирования является появление как минимум двух новых костных очагов при ОСГ, за исключением первого контрольного исследования после начала терапии. Появление двух и более новых очагов при первом контрольном исследовании считается прогрессированием только после выявления как минимум двух новых очагов при последующей (подтверждающей) ОСГ по сравнению с предыдущим исследованием (правило 2 + 2).

У пациентов с распространенным РКРПЖ с наличием симптоматики эффект лечения также оценивается по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

Для прекращения или смены лечения, должны присутствовать как минимум два из трех критериев (увеличение уровня ПСА, объективное радиологическое прогрессирование и клиническое ухудшение).

53. Паллиативная терапия РКРПЖ:

включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами (при наличии возможности), бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом. Показана при наличии локализованных симптоматических костных метастазов, а также у пациентов с нарастающей компрессией спинного мозга.

Терапевтический радиофармацевтический ЛП стронций (⁸⁹ Sr) хлорид (раствор для инъекций (для внутривенного введения) 150 МБк/4 мл) при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительной. Показан при наличии диффузных симптоматических костных метастазов, не подлежащих дистанционному облучению, у пациентов после химиотерапии или с медицинскими противопоказаниями к ней.

54. Медицинское наблюдение пациентов с РКРПЖ осуществляется под контролем врачей-онкологов.

Режим медицинского наблюдения при РКРПЖ устанавливается индивидуально. Контрольные врачебные медицинские осмотры с определением уровня ПСА для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии проводятся через 8–12 недель. Целесообразно выполнение ОСГ и КТ ОГК, ОБП, ОМТ не реже одного раза в шесть месяцев даже в отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни.

ГЛАВА 12

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

55. Гистологическая классификация злокачественных новообразований яичка (ВОЗ, 2022 г.) представлена в приложении 15.

56. Классификация TNM (9-е издание, 2025 г.):

классификация применяется только для герминогенных новообразований яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и разделение на гистологические подтипы. Гистопатологическая градация не применяется.

Наличие повышенного уровня опухолевых маркеров, включая альфа-фетопротеин (далее – АФП), бета-хорионический гонадотропин (далее – БХГ) и лактатдегидрогеназу (далее – ЛДГ) часто встречается при данном заболевании. Стадирование основывается на оценке анатомической распространенности заболевания и исследовании уровня опухолевых маркеров.

Ниже указаны процедуры для оценки категорий N, M и S:

категория N – физикальное исследование и визуализация;

категория M – физикальное исследование, визуализация и биохимические тесты;

категория S – опухолевые маркеры в сыворотке крови.

Разделение на стадии основано на наличии повышения концентрации опухолевых маркеров и их уровне. Опухолевые маркеры в сыворотке определяют сразу же после орхиэктомии, и, если они повышены, серийно выполняют их определение с учетом периода полувыведения АФП (7 дней) и БХГ (3 дня). Классификация S основана на самом низком показателе АФП и БХГ после орхиэктомии. Уровень ЛДГ в сыворотке крови (но не уровень его полувыведения) является прогностическим показателем у пациентов с метастатическим заболеванием и применяется при стадировании.

Резюме по стадированию рака яичка представлено в приложении 16;

56.1. T – первичное злокачественное новообразование:

кроме категорий pTis и pT4, когда орхифуникулэктомия не всегда необходима для стадирования процесса, распространенность первичного новообразования устанавливается после орхифуникулэктомии; (представлено в подпункте 57.1 пункта 57 настоящего клинического протокола). В случаях, если радикальная орхиэктомия не выполнялась, используется ТХ;

56.2. N – регионарные лимфоузлы:

регионарными лимфоузлами для яичка являются абдоминальные парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы. Лимфоузлы по ходу яичковой вены следует считать регионарными. Сторона поражения не учитывается при определении категории N. Внутритазовые и паховые лимфоузлы считаются регионарными, если ранее выполнялись оперативные вмешательства на мошонке и паховой области:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастаз 2 см и менее в наибольшем измерении в одном или нескольких лимфоузлах;

N2 – метастаз более 2, но не более 5 см в наибольшем измерении или множественные лимфоузлы, один из которых более 2, но не более 5 см;

N3 – метастаз в лимфоузле более 5 см в наибольшем измерении;

56.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в нерегионарных лимфоузлах или легких;

M1b – отдаленные метастазы других локализаций, кроме нерегионарных лимфоузлов и легких.

57. Патологическая классификация pTNM:

57.1. pT – первичное злокачественное новообразование (по классификации AJCC 8th edition и согласительной конференции ISUP 2017 г.):

pTX – недостаточно данных для оценки первичного новообразования (приведено в подпункте 56.1 пункта 56 настоящего клинического протокола);

pT0 – первичное новообразование не определяется (например, гистологический рубец в яичке);

pTis – внутритубулярная герминоклеточная неоплазия (карцинома in situ);

pT1 – новообразование ограничено яичком без признаков сосудистой/лимфатической инвазии, может прорасти в белочную, но не влагищную оболочку яичка:

pT1a – менее 3 см в наибольшем измерении;

pT1b – новообразование 3 см и более⁷;

pT2 – новообразование ограничено яичком с наличием сосудистой/лимфатической инвазии и (или) инвазии одной или нескольких из перечисленных структур: придатка яичка, ворот яичка (жировой клетчатки и рыхлой соединительной ткани перифокально от rete testis), влагищной оболочки яичка;

pT3 – новообразование распространяется на семенной канатик новообразование, выходящая за пределы угла между придатком яичка и собственно семенным канатиком, или новообразование, окружающая семявыносящий проток) с и без сосудистой/лимфатической инвазии;

pT4 – новообразование распространяется на мошонку с и без сосудистой/лимфатической инвазии;

⁷ Деление pT1 на подразделы для семиномы согласно классификации AJCC.

57.2. pN – регионарные лимфоузлы:

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

pN1 – метастаз в лимфоузле 2 см и менее в наибольшем измерении и 5 и менее позитивных лимфоузлов, ни один из которых не более 2 см в наибольшем изменении;

pN2 – метастаз в лимфоузле более 2, но не более 5 см в наибольшем изменении; или более 5 позитивных лимфоузлов, ни один из которых не более 5 см; или новообразование распространяется за пределы пораженного лимфоузла;

pN3 – метастаз в лимфоузле более 5 см в наибольшем измерении;

57.3. категория S – уровень опухолевых маркеров:

SX – нет данных об уровне маркеров или исследование не проводилось;

S0 – уровень сывороточных маркеров в пределах нормы;

S1 – ЛДГ <1,5 верхней границы нормы (N) и БХГ <5000 мМЕ/мл и АФП <1000 нг/мл;

S2 – ЛДГ 1,5–10 N или БХГ 5000–50 000 мМЕ/мл или АФП 1000–10 000 нг/мл;

S3 – ЛДГ >10 N или БХГ >50 000 мМЕ/мл или АФП >10 000 нг/мл.

58. Распределение по стадиям при раке яичка представлено в приложении 17.

59. Прогностические факторы для рака яичка представлены в приложении 18.

ГЛАВА 13

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

60. Клиническая картина и факторы риска рака яичка:

рак яичка, как правило, выявляется у мужчин от 20 до 40 лет. Факторами риска рака яичка являются:

крипторхизм в анамнезе;

синдром Клайнфельтера;

рак яичка у родственников первой степени (отец или брат), наличие герминоклеточной неоплазии *in situ* (далее – GCNIS) или бесплодие.

При наличии факторов риска рекомендуется проведение скрининга рака яичка в форме регулярного самообследования яичек.

У большинства пациентов первым симптомом заболевания является появление безболезненного объемного образования в яичке. Однако, первым симптомом нередко бывают боли в яичке, что может привести к ошибочной диагностике орхоэпидидимита и запоздалой диагностике рака. Выявлению новообразования яичка может способствовать травма яичка (новообразование выявляется при обследовании по поводу травмы органов мошонки).

У небольшого числа пациентов первичное новообразование локализуется внегонадно (забрюшинно или в средостении) или имеется выраженная симптоматика диссеминированного рака при невыраженных проявлениях со стороны яичка. У мужчин с поражением забрюшинных, надключичных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, наличием новообразования забрюшинного пространства или средостения показано физикальное исследование и УЗИ мошонки с определением маркеров рака яичка (АФП, БХГ, ЛДГ).

61. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр, включающий пальпацию мошонки (является наиболее важным моментом в постановке диагноза);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза, глюкоза;

определение уровня АФП в крови;

определение уровня БХГ АФП в крови;

определение уровня ЛДГ в крови;

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на ВИЧ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

ЭКГ – перед проведением хирургического лечения;

УЗИ мошонки (оба яичка);

КТ ОБП и ОМТ с контрастным усилением;

КТ ОГК.

62. Дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

МРТ (предпочтительнее) или КТ головного мозга (при наличии неврологической симптоматики поражения головного мозга, распространенного опухолевого процесса, высокого уровня БХГ ($> 50\,000$ мМЕ/мл) или неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG);

ОСГ и КТ конкретных областей скелета (при подозрении на метастатическое поражение);

- определение уровня АФП в крови;
- определение уровня БХГ в крови;
- определение уровня ЛДГ в крови;

при нечетких клинических данных за рак яичка выполняется ревизия яичка паховым доступом, эксцизионная биопсия с экспресс-морфологическим исследованием и высокая орхиэктомия при подтверждении рака яичка. Чрескожная или открытая биопсия яичка мошоночным доступом до начала всех видов лечения не выполняется и считается грубым нарушением протоколов лечения рака яичка. Схема алгоритма диагностики и стадирования злокачественных новообразований яичка представлена в приложении 19.

ГЛАВА 14

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

63. Резюме по тактике лечения рака яичка представлено в приложении 20.

64. Начальное лечение злокачественных новообразований яичка включает следующие методы:

- высокая орхиэктомия;
- органосохраняющие оперативные вмешательства;
- химиотерапия по жизненным медицинским показаниям;

64.1. высокая орхиэктомия:

лечение большинства пациентов с новообразованиями яичка начинается с оперативного вмешательства по удалению пораженного яичка. Паховым доступом производится удаление яичка с придатком, оболочками и семенным канатиком до уровня глубокого пахового кольца. С целью коррекции косметического дефекта допустима установка протеза яичка во время оперативного вмешательства или впоследствии.

При сомнительном диагнозе по данным физикального и (или) ультразвукового исследования показано выполнение хирургической ревизии яичка паховым доступом. При обнаружении новообразования выполняется орхифуникулэктомия, если при ревизии диагноз не уточнен, производится биопсия или экономное иссечение новообразования с последующим экспресс-гистологическим исследованием.

При повышении уровня опухолевых маркеров до орхифуникулэктомии необходимо проследить за их динамикой после оперативного вмешательства (обычно через 7 дней) с учетом времени их полувыведения (норма для АФП <7 дней, БХГ <3 дней) до их нормализации или плато, поскольку определение прогностической группы согласно критериев международной группы по сотрудничеству в области герминогенного рака (The International Germ Cell Cancer Collaborative Group, далее – IGCCCG) базируется на уровне маркеров после орхиэктомии;

64.2. органосохраняющие оперативные вмешательства:

при наличии синхронных билатеральных новообразованиях яичек, метакронном новообразовании контралатерального яичка или новообразовании единственного яичка, занимающих менее 30 % объема яичка, и нормального уровня тестостерона альтернативой орхифуникулэктомии являются органосохраняющие оперативные вмешательства. Органосохраняющие оперативные вмешательства также могут выполняться в случаях очень маленьких новообразований (< 1 см) с негативными опухолевыми маркерами и высокой вероятностью выявления доброкачественной патологии. Органосохраняющие оперативные вмешательства должны выполняться только в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации;

64.3. химиотерапия по жизненным медицинским показаниям:

у пациентов в тяжелом состоянии, обусловленном метастатическим процессом, при наличии клинической картины рака яичка, а также высоких уровней АФП или БХГ показано начало химиотерапии по жизненным медицинским показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхифуникулэктомия выполняется по окончании химиотерапии.

65. Дальнейшее лечение:

план дальнейшего лечения пациентов определяется гистологическим строением новообразования. Схемы лечения семиномы и несеминозных новообразований отличаются друг от друга. Подход к лечению определяется стадией процесса и прогнозом. Если после гистологического исследования установлен диагноз семиномы, но имеется повышенный уровень АФП, подход к дальнейшему лечению такой же, как при лечении несеминозных новообразований. Это же относится и к новообразованиям яичка смешанного типа, содержащим элементы семиномы.

66. Резюме по начальному лечению пациентов с новообразованиями яичка:

орхифуникулэктомия выполняется как первый этап лечения.

В случае тяжелого состояния пациента, обусловленного обширным метастатическим процессом, при наличии типичной клинической картины с повышенными уровнями АФП и БХГ, показано немедленное начало химиотерапии. Орхифуникулэктомия выполняется по завершении химиотерапии.

Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхифуникулэктомией, через 7 дней после нее и при их повышенном уровне далее в соответствии с периодом полувыведения.

Органосохраняющие оперативные вмешательства при новообразованиях яичка возможны в следующих случаях:

синхронные/метахронные билатеральные новообразования;

новообразования единственного яичка, занимающие менее 30 % объема яичка, при удовлетворительной гормональной функции;

при высокой вероятности выявления доброкачественной патологии.

Органосохраняющее лечение при новообразованиях яичка проводится только в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

67. Морфологическое исследование (микроскопические признаки и диагностика):

гистологический тип/подтип (при сочетании нескольких подтипов новообразований указывается доля каждого из компонентов) по классификации ВОЗ, 2022 г.;

наличие или отсутствие инвазии придатка, белочной и влагиалищной оболочек, семенного канатика, мошонки (при наличии);

наличие или отсутствие инвазии периопухолевых лимфатических и (или) кровеносных сосудов. В случае сомнений рекомендуется использование эндотелиальных маркеров, таких как CD31;

наличие или отсутствие прямой стромальной инвазии rete testis (интерстициальный тип инвазии);

наличие или отсутствие GCNIS в паренхиме яичка, в том числе наличие или отсутствие педжетоидного распространения GCNIS в rete testis;

статус краев резекции (позитивные/негативные) подлежит оценке и отражению в гистологическом заключении в следующих случаях:

при наличии/отсутствии стромальной инвазии проксимального края отсечения семенного канатика исключая сосудистую инвазию в нем;

интратестикулярный край отсечения в случаях резекции яичка;

край кожи мошонки (при наличии);

если результаты гистологического исследования не согласуются с опухолевыми маркерами, следует выполнить дополнительные срезы с блоков;

категория pT по классификации TNM, 2025 г.

При мультифокальной сеиноме для определения категории pT следует использовать самый большой узел.

Минимальная панель иммуногистохимических маркеров в сомнительных случаях при патоморфологическом исследовании новообразований яичка представлена в приложении 21.

68. Диагностика и лечение GCNIS:

GCNIS является предраковым заболеванием. У пациентов с GCNIS кумулятивный риск развития герминогенного рака яичка в течение 7 лет составляет 70 %.

У 5 % пациентов с герминогенным раком яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется GCNIS, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии;

68.1. диагностика GCNIS:

у пациентов с высоким риском обнаружения GCNIS может выполняться биопсия контралатерального яичка (предпочтительно открытая). Двукратная биопсия повышает чувствительность метода. Биопсия яичка обычно выполняется одномоментно с орхифуникулэктомией. Биоптат для идентификации GCNIS необходимо сохранять в растворах Stieve или Bouin (но не в формалине).

Медицинскими показаниями к биопсии яичка являются:

возраст моложе 40 лет и выраженная атрофия яичка (объем яичка <12 мл);

крипторхизм в анамнезе;

нарушение сперматогенеза (показатель Джонсона 1–3);

68.2. лечение GCNIS контралатерального яичка или поражение единственного яичка после органосохраняющего лечения:

существуют три основных варианта лечения – орхифуникулэктомия, лучевая терапия и динамическое наблюдение. Орхифуникулэктомия и лучевая терапия позволяют излечить GCNIS, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением GCNIS и развитием новообразования яичка обычно длительный, для пациентов, планирующих рождение детей, можно предложить динамическое наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.

Лучевая терапия в дозе 16–20 Гр (по 2 Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы GCNIS. После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно нарушение функции клеток Лейдига. Всем пациентам со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия;

68.3. лечение GCNIS у пациентов без явного новообразования яичка:

GCNIS обнаруживается случайно при биопсии яичка у пациентов без признаков рака яичка (бесплодие или внегонадное новообразование). При нормальном контралатеральном яичке основным вариантом лечения является орхифуникулэктомия, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности;

68.4. лечение GCNIS у пациентов, которым планируется проведение химиотерапии:

если у пациента с GCNIS планируется проведение химиотерапии, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет GCNIS у 2/3 таких пациентов. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее, чем через 6 месяцев после завершения химиотерапии. Целесообразно выполнять биопсию из двух участков, а не унифокально, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность неинформативной диагностики будет высока. Пациентам с персистирующей GCNIS после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

69. Лечение семиномы в I клинической стадии:

у пациентов с чистой семиномой в удаленном яичке и отсутствием метастазов по данным адекватного обследования в 15–20 % случаев имеется субклиническое распространение новообразования, обычно локализующееся в забрюшинных лимфоузлах, которое проявляется при последующем динамическом наблюдении. Решение о выборе метода адьювантного лечения или динамического наблюдения должно основываться на результатах обсуждения возможных вариантов с их преимуществами и недостатками с конкретным пациентом при учете его индивидуальной ситуации;

69.1. динамическое наблюдение:

частота прогрессирования заболевания при использовании динамического наблюдения (выжидательной тактики) после орхифуникулэктомии колеблется от 15 до 20 % как правило в течение первых двух лет наблюдения. Рецидивы заболевания эффективно излечиваются при помощи лучевой терапии или химиотерапии, в связи с чем

раково-специфическая выживаемость при использовании тактики динамического наблюдения достигает 97–100 %. Недостатком такой тактики является необходимость более интенсивного медицинского наблюдения с использованием КТ ОБП;

69.2. адъювантная химиотерапия:

альтернативой динамическому наблюдению является проведение одного курса монокимиотерапии карбоплатином AUC7 внутривенно согласно пункту 83 настоящего клинического протокола. Преимуществом монокимиотерапии карбоплатином в сравнении с лучевой терапией является меньшая продолжительность лечения и снижение частоты рака контралатерального яичка;

69.3. адъювантная лучевая терапия:

альтернативным методом лечения после орхифуникулэктомии при семиноме в I клинической стадии является проведение адъювантной лучевой терапии. При назначении такого лечения необходимо учитывать существенное повышение риска вторичных злокачественных новообразований брюшной полости и сердечно-сосудистых осложнений. В зону лучевого воздействия включают парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы.

Лучевая терапия проводится с использованием линейных ускорителей с энергией фотонов >6 MV и техники объемного планирования (3D-CRT). На первом этапе выполняется планирующая бесконтрастная КТ в положении пациента для лучевой терапии (лежа на спине, с руками вдоль туловища и несколько разведенными ногами для использования мошончного блока). У пациентов, желающих сохранить фертильность, спермограмма и криоконсервация спермы выполняются до планирования лучевой терапии. Лучевая терапия начинается после полного заживления раны после высокой орхиэктомии.

Лечение проводится 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза 20 Гр за 10 фракций (РОД 2 Гр).

Используются два встречных (переднее и заднее) поля. Границы облучения: верхняя граница – нижний край тела Th11, нижняя граница – нижний край тела L5. Латеральные границы – устанавливаются на основании бесконтрастной КТ, выполненной для нужд планирования лучевой терапии. На томограммах контурируются аорта и нижняя полная вена с включением в целевой объем окружающих тканей на 1,2–1,9 см по окружности, захватывающих парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, прекавальные, паракавальные, ретрокавальные и ретроаортальные лимфоузлы. Схема полей облучения при адъювантной лучевой терапии сеиномы в I стадии, а также первой и второй фазы лечения новообразований правого яичка ПА/В стадий представлены в приложении 22.

Лучевая нагрузка на критические органы: средняя доза облучения D50 % на правую и левую почку не должна быть более 8 Гр. Если у пациента единственная почка, то D15 % не должна превышать 20 Гр.

Все пациенты кроме подвергнутых двухсторонней орхиэктомии должны лечиться с блоком на мошонке (защита контралатерального яичка).

Медицинскими противопоказаниями к проведению лучевой терапии – подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе;

69.4. резюме: лечение сеиномы в I клинической стадии (pT1-4N0M0S0):

у ответственных пациентов показано динамическое наблюдение.

Альтернативой динамическому наблюдению является проведение одного курса монокимиотерапии карбоплатином AUC7 согласно пункту 83 настоящего клинического протокола.

Возможно проведение адъювантной лучевой терапии в дозе 20 Гр на область парааортальных лимфоузлов у отдельных пациентов с медицинскими противопоказаниями к химиотерапии и не подлежащих динамическому наблюдению.

Следует избегать назначения адъювантной терапии у пациентов с очень низким риском рецидива заболевания.

70. Лечение семиномы в клинических стадиях ПА/В:

небольшое увеличение забрюшинных лимфоузлов (<2 см) без повышения уровня опухолевых маркеров представляет диагностическую проблему, поскольку требуется дифференциальная диагностика между доброкачественным увеличением и метастазами. В таких случаях показано динамическое наблюдение и повторная КТ через 8 недель или биопсия лимфоузлов. Последующее лечение должно проводиться только в случае подтверждения метастатического характера поражения лимфоузлов;

70.1. лучевая терапия:

основным методом лечения семиномы ПА/В стадии является лучевая терапия. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфоузлы. Общие принципы лечения (использование линейных ускорителей, 3D-CRT, методика планирования, медицинская профилактика бесплодия) соответствуют таковым как при лечении семиномы в I стадии. Лучевая терапия начинается после полного заживления раны после высокой орхиэктомии.

Лечение проводится в две фазы без перерывов между ними. Первая фаза заключается в облучении в дозе 20 Гр за 10 фракций (РОД 2 Гр) 5 раз в неделю забрюшинных (парааортальные, преаортальные, интераортокавадные, прекавадные, паракавадные, ретрокавадные и ретроаортальные лимфоузлы) и проксимальных ипсилатеральных (со стороны пораженного яичка) подвздошных (общие, наружные и проксимальные внутренние) лимфоузлов. Границы облучения: верхняя граница – нижний край тела Th11, нижняя граница – верхушка вертлужной впадины. Латеральные границы – устанавливаются на основании бесконтрастной КТ, выполненной для нужд планирования лучевой терапии. На томограммах контурируются аорта, нижняя полная вена и ипсилатеральные подвздошные вены и артерии до верхушки вертлужной впадины с включением в целевой объем окружающих тканей на 1,2–1,9 см по окружности согласно приложению 22. У пациентов с предшествующими оперативными вмешательствами в ипсилатеральной паховой или тазовой области (например, орхипексия или паховая герниорафия) в объем облучения включаются ипсилатеральные паховые лимфоузлы и ипсилатеральный рубец.

Вторая фаза (буст) состоит в проведении облучения в РОД 2 Гр до дозы 30 Гр при стадии ПА или дозы 36 Гр при стадии ПВ. В объем облучения включаются увеличенные метастатические лимфоузлы с отступлением по 2 см по окружности согласно приложению 22.

Все пациенты за исключением после двухсторонней орхиэктомии должны проходить лечение с блоком на мошонке (защита контралатерального яичка).

Медицинские противопоказания к проведению лучевой терапии – подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лучевая терапия на забрюшинное пространство в анамнезе.

Для оценки эффекта лечения через 3 месяца после окончания лучевой терапии выполняются КТ ОБП и ОМТ. Данные этих исследований являются основой для дальнейшего медицинского наблюдения;

70.2. химиотерапия:

недостатком лучевой терапии является повышенный риск радиоиндуцированных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний, что привело к расширению использования химиотерапии при сеиноме в стадиях ПА/В. Проводятся 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР (блеомицин+этопозид+цисплатин) или 4 курса ЕР (этопозид+цисплатин) в случаях медицинских противопоказаний к блеомицину (согласно пункту 83 настоящего клинического протокола). Несмотря на большую кратковременную токсичность, отдаленные результаты лучевой и химиотерапии сопоставимы;

70.3. резюме: лечение семиномы в клинических стадиях ПА/В.

Сеинома в клинической стадии ПА (pT1-4N1M0): стандартным лечением является проведение полихимиотерапии (3хВЕР или 4хЕР) или альтернативно может использоваться лучевая терапия в дозе 30 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов.

Семинома в клинической стадии IIB (pT1-4N2M0): стандартным лечением является проведение полихимиотерапии (3хВЕР или 4хЕР) или альтернативно может использоваться лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов.

71. Лечение несеминозных новообразований в I клинической стадии:

выживаемость пациентов несеминозными герминогенными новообразованиями в I клинической стадии составляет 99 % независимо от тактики при условии правильному следованию ей. Наличие сосудистой инвазии в первичном новообразовании является наиболее важным неблагоприятным фактором прогноза. При ее наличии риск возврата болезни достигает 50 % по сравнению с 15 % при ее отсутствии. Поэтому выбор тактики лечения пациентов с I стадией основывается на этом признаке.

72. Клиническая стадия IA/B (pT1-4N0M0S0):

существуют четыре варианта ведения пациентов с несеминозным раком яичка в I клинической стадии после высокой орхиэктомии: динамическое наблюдение, адъювантная химиотерапия, нервосберегающая забрюшинная лимфодиссекция и риск-адаптированная тактика.

Примерно у 30 % пациентов с несеминозными новообразованиями в I клинической стадии имеются субклинические метастазы, которые впоследствии прогрессируют при динамическом наблюдении за пациентом после орхифуникулэктомии. Решение о выборе лечения должно всегда основываться на тщательном обсуждении с пациентом достоинств и недостатков различных тактик, а также индивидуальной ситуации конкретного пациента;

72.1. динамическое наблюдение:

у пациентов с низким риском рецидива (без сосудистой инвазии, стадия IA, pT1cN0M0S0) может проводиться динамическое наблюдение. Целесообразно назначать динамическое наблюдение только при ответственном поведении пациента и возможности длительного и регулярного мониторинга с применением КТ;

72.2. адъювантная химиотерапия:

основным методом лечения является проведение одного курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР (согласно пункту 83 настоящего клинического протокола). Недостатками адъювантной химиотерапии является ее токсичность, влияние на фертильность пациента и потенциальный риск развития вторичных новообразований. Также необходимо учитывать риск развития поздних рецидивов вследствие роста тератомы и прогрессирования химиорезистентного новообразования;

72.3. нервосберегающая забрюшинная лимфодиссекция (далее – НСЗЛД):

является альтернативой адъювантной полихимиотерапии. В ходе забрюшинной лимфодиссекции удаляют клетчатку с лимфоузлами, окружающую аорту и нижнюю полую вену от почечных сосудов до наружных подвздошных артерий. Границами лимфодиссекции при новообразовании правого яичка являются: краниально – правая почечная артерия, латерально – правый мочеточник, медиально – латеральный край аорты, дистально – нижняя брыжеечная артерия, правые общая и наружная подвздошные артерии. При оперативном вмешательстве слева краниальной границей является левая почечная артерия, латеральной – левый мочеточник, медиальной – латеральный край нижней полой вены, дистальной – нижняя брыжеечная артерия, общая и наружная подвздошные артерии слева.

НСЗЛД представляет собой модифицированное оперативное вмешательство, включающее нисходящую технику удаления забрюшинной клетчатки с выделением и сохранением эфферентных симпатических нервных волокон. Данная техника оперативного вмешательства была предложена с целью медицинской профилактики ретроградной эякуляции, однако риск этого осложнения после НСЗЛД сохраняется (6–8 %).

При обнаружении метастазов в удаленных лимфоузлах показано проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР или медицинское наблюдение у отдельных пациентов;

72.4. риск-адаптированная тактика:

риск-адаптированная тактика основана на учете сосудистой инвазии – фактора риска субклинических метастазов. При использовании риск-адаптированного лечения у пациентов с сосудистой инвазией целесообразно проведение адъювантной химиотерапии, а пациентам без сосудистой инвазии – динамическое наблюдение. Пациентам с наличием сосудистой инвазии (категория pT2) проводится один курс ВЕР согласно пункту 83 настоящего клинического протокола. В случае рецидива после 1хВЕР, проводится три или четыре курса ВЕР в соответствии с прогностической группой IGCCCG на момент рецидива.

73. Клиническая стадия IS (pT1-4N0M0S1-3):

73.1. после удаления яичка с новообразованием показано проведение повторных анализов крови пациента на АФП и БХГ с целью мониторинга динамики уровня маркеров в соответствии с их временем полувыведения для подтверждения факта их нормализации или сохранения повышенного уровня (как правило, еженедельно) в течение до 6 недель. Если уровень маркеров не нормализуется или растет, то у пациента имеется резидуальное новообразование. До 87 % таких пациентов имеют метастазы в забрюшинных лимфоузлах. Такому пациенту показано выполнение УЗИ контралатерального яичка, если оно не было выполнено ранее. Пациентам с несеминомными раком яичка в клинической стадии IS показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или 4хЕР) – (согласно пункту 83 настоящего клинического протокола);

73.2. резюме: лечение несеминомных новообразований в I клинической стадии.

Пациентов с несеминомными новообразованиями в клинической стадии IA/B необходимо информировать о всех вариантах лечения после удаления яичка (динамическое наблюдение, химиотерапия, НСЗЛД), их эффективности, нежелательных реакциях и длительных последствиях. У пациентов с постпубертатной тератомой с соматической малигнизацией показано выполнение НСЗЛД.

Клиническая стадия IA (pT1N0M0S0, без лимфососудистой инвазии): у ответственных пациентов показано проведение тщательного динамического наблюдения при наличии возможности мониторинга за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ. При отказе от динамического наблюдения показано проведение 1 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

Клиническая стадия IB (pT2-4N0M0S0): показано проведение 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Динамическое наблюдение может использоваться при отказе пациента от адъювантной химиотерапии. Альтернативой химиотерапии является НСЗЛД у отдельных пациентов при отказе от адъювантной химиотерапии и динамического наблюдения. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной лимфодиссекции показано проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (или динамическое наблюдение у отдельных пациентов).

Клиническая стадия IS (pT1-4N0M0S1): наличие повышенного уровня маркеров после орхифуникулэктомии должно быть подтверждено мониторингом уровня опухолевых маркеров после оперативного вмешательства в соответствии с их периодом полувыведения. Наличие повышенного уровня опухолевых маркеров должно демонстрироваться не менее чем в 2 анализах. При нормальных результатах УЗИ контралатерального яичка показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

74. Лечение несеминомных новообразований в клинических стадиях IIA/B:

74.1. клиническая стадия IIB и IIA с повышенными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии:

эта категория пациентов должна получать химиотерапию по алгоритмам лечения распространенного рака яичка в соответствии с рекомендациями IGCCCG согласно пункту 75 настоящего клинического протокола;

74.2. клиническая стадия IIA с нормальными уровнями маркеров после орхифуникулэктомии:

возможно использование двух вариантов ведения пациентов – НСЗЛД или динамическое наблюдение;

74.3. НСЗЛД:

основным методом лечения пациентов с несеминомным раком яичка ПА стадии с нормальными уровнями опухолевых маркеров является НСЗЛД. После забрюшинной лимфодиссекции у 12–13 % пациентов метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов не обнаруживается, то есть, имеет место патологическая I стадия. В случае выявления метастазов (патологические стадии ПА/В) показано проведение адъювантной химиотерапии (категория pN2-3) или динамическое наблюдение (pN1);

74.4. динамическое наблюдение:

альтернативой НСЗЛД является выполнение КТ ОБП, ОМТ через 6 недель после первичной КТ. При уменьшении размеров лимфоузлов показано дальнейшее динамическое наблюдение. При стабилизации или прогрессировании заболевания без роста уровня АФП или БХГ показана НСЗЛД. При росте АФП или БХГ показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР в соответствии с классификацией IGCCCG;

74.5. резюме: лечение несеминомных новообразований в клинической стадии ПА/В.

Клиническая стадия ПА с повышенным уровнем опухолевых маркеров (pT1-4N1M0S1) и клиническая стадия ПВ (pT1-4N2M0S0-1): показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

Клиническая стадия ПА с нормальным уровнем опухолевых маркеров (pT1-4N1M0S0): показано выполнение НСЗЛД. Альтернативой является динамическое наблюдение (КТ + опухолевые маркеры) через 6 недель.

При выявлении в забрюшинных лимфоузлах злокачественного новообразования после забрюшинной лимфодиссекции проводится 2 курса химиотерапии по схеме ВЕР (или динамическое наблюдение у отдельных пациентов).

75. Лечение пациентов с распространенными новообразованиями (стадии ПС/П):

для достижения наилучших результатов лечения у пациентов метастатическим раком яичка эти пациенты должны направляться для врачебной консультации в РНПЦ ОМР сразу после установки диагноза, включая направление по РСТК. Лечение таких пациентов должно начинаться в кратчайшие сроки.

Лечение зависит от прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG. Прогностическая классификация IGCCCG представлена в приложении 23;

75.1. хороший прогноз:

стандартным лечением пациентов с распространенным герминогенным раком (семиномой и несеминомными новообразованиями) с хорошим прогнозом по критериям IGCCCG являются проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии медицинских противопоказаний к применению блеомицина (почечная недостаточность, возраст >50 лет, выраженная патология легких) проводятся 4 курса химиотерапии по схеме ЕР. Для достижения максимального эффекта на фоне проведения полихимиотерапии (далее – ПХТ) необходимо, чтобы очередной курс химиотерапии начинался не позже 22-го дня без редукции доз химиопрепаратов вне зависимости от количества лейкоцитов в крови. Абсолютным медицинским противопоказанием к началу очередного курса является фебрильная нейтропения (лихорадка с гранулоцитопенией $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ в первый день очередного цикла. Для расчета доз химиопрепаратов используется актуальный рост и вес пациента на первый день начала очередного курса химиотерапии с использованием формулы Mosteller или DuBois & DuBois, округление площади тела пациента (например, до 2 м^2) у пациентов с площадью тела $>2 \text{ м}^2$ нецелесообразно.

Профилактическое назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (далее – Г-КСФ) может снижать риск нейтропенического сепсиса. Если имели место инфекционные осложнения при проведении предыдущих курсов химиотерапии или задержка проведения очередного курса из-за миелотоксичности, профилактическое применение Г-КСФ является обязательным;

75.2. промежуточный прогноз:

показано применение 4 курсов ВЕР в качестве стандартного лечения этих пациентов;

75.3. неблагоприятный прогноз:

у пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартным является использование 4 курсов ВЕР. У отдельных пациентов, желающих избежать легочной токсичности блеомицина (из-за наличия пневмосклероза или особенностей профессии), а также пациентов с первичными медиастинальными герминогенными новообразованиями альтернативой ВЕР является схема VIP (PEI) (этопозид+ифосфамид+цисплатин), согласно пункту 83 настоящего клинического протокола.

Пациенты с медленным снижением уровня опухолевых маркеров после первого или второго курса химиотерапии представляют собой прогностически неблагоприятную подгруппу. Интенсификация химиотерапии улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с ранним медленным снижением опухолевых маркеров. Пациентов с медленным снижением маркеров после ВЕРх1 следует переводить на более интенсивные схемы химиотерапии (TIP, VeIP, высокодозная химиотерапия (далее – ВДХТ)).

Пациентам с исходно неудовлетворительным общим состоянием (статус по шкале Карновского <50 %) или обширным (>50 %) поражением печени, возможно использование первого курса химиотерапии со сниженными дозами химиопрепаратов с последующим проведением лечения в полных дозах после улучшения общего состояния.

Пациентам с обширной опухолевой инфильтрацией легких и риском острого респираторного дистресс синдрома проведение укороченного первого курса (3 дня цисплатин/этопозид без блеомицина) может снизить риск острой смерти;

75.4. резюме: лечение семиномы и несеминозных новообразований в ПС/Ш стадиях.

Лечение пациентов распространенными герминогенными новообразованиями (стадии ПС/Ш) должно начинаться в максимально короткие сроки и, особенно при неблагоприятном прогнозе. Все пациенты с распространенными герминогенными злокачественными новообразованиями яичка, особенно с плохим прогнозом, должны направляться для врачебной консультации в РНПЦ ОМР сразу после установки диагноза, включая направление по РСТК.

Пациенты с хорошим прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии медицинских противопоказаний к блеомицину проводится 4 курса химиотерапии по схеме ЕР.

Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме ВЕР с оценкой динамики опухолевых маркеров через 3 недели. При медленном снижении маркеров (время полувыведения АФП >7 дней и (или) БХГ >3,5 дней) показана ранняя интенсификация химиотерапии. При благоприятном снижении уровня опухолевых маркеров следует продолжить ВЕР до 4 курсов.

Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР вне зависимости от скорости снижения опухолевых маркеров.

76. Лечение пациентов раком яичка с метастатическим поражением головного мозга:

у всех пациентов с первичным поражением центральной нервной системы начальное проведение химиотерапии является обязательным. При развитии метастазов в головном мозге в результате рецидива заболевания, проводится мультимодальное лечение. Поэтому консолидация с использованием лучевой терапии должна преимущественно использоваться у пациентов с рецидивом заболевания, даже в случаях полной регрессии после химиотерапии. Хирургическое удаление остаточного новообразования используется в случаях остаточного солитарного метастаза с учетом наличия системного поражения, гистологии первичного новообразования и локализации метастаза.

При множественных нерезектабельных метастазах, высоком риске прогрессирования опухолевого процесса показано облучение всего головного мозга в СОД 40 Гр РОД 1,8 Гр. Возможно использование буста на новообразование до 54 Гр.

77. Мониторинг эффекта терапии и дальнейшее лечение:

мониторинг опухолевых маркеров обязателен перед каждым курсом химиотерапии. Рентгенологическая оценка эффекта с использованием КТ у пациентов без клинических признаков роста метастазов и со снижающимися уровнями опухолевых маркеров производится после завершения первой линии химиотерапии (3 или 4 курсов). Если на фоне снижающихся опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то, чаще всего, это является проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы». В данной ситуации показано завершение всего запланированного объема химиотерапии с последующим удалением резидуального новообразования. Лишь в случае быстрого роста новообразования возможно немедленное выполнение оперативного вмешательства до завершения индукционной химиотерапии. При документированном росте уровня опухолевых маркеров на фоне проведения двух курсов химиотерапии показано начало химиотерапии второй линии независимо от результатов рентгенологического исследования.

При сохраняющихся повышенными на невысоком уровне опухолевых маркерах (плато) после проведения индукционной химиотерапии показано частое медицинское наблюдение и при отсутствии роста маркеров выполняется хирургическое удаление остаточных образований. Проведение спасительной химиотерапии показано лишь в случае однозначного роста уровня опухолевых маркеров.

78. Лечение резидуального новообразования:

78.1. семинома:

у пациентов с семиномой резидуальное новообразование после проведения химиотерапии или лучевой терапии не требует удаления независимо от размеров. При этом необходимы частые обследования с определением опухолевых маркеров. У пациентов с остаточными очагами >3 см отрицательные результаты 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ, выполненной через 6–8 недель и более после завершения химиотерапии или лучевой терапии, являются достоверным признаком отсутствия жизнеспособного новообразования. У пациентов с остаточным новообразованием <3 см выполнение 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ не показано. В случае положительного результата 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ без роста новообразования для исключения ложно-положительных результатов показан повтор исследования через 6 недель или биопсия образования. Также биопсия показана при маркер-негативном росте новообразования. В случае верификации наличия жизнеспособной сеиномы показано проведение спасительной терапии (как правило, химиотерапии или лучевой терапии). При отсутствии нормализации БХГ или последующем росте этого опухолевого маркера спасительная терапия показана без гистологической верификации;

78.2. несеминозные новообразования:

после проведения химиотерапии первой линии только в 6–10 % остаточных опухолевых масс содержится жизнеспособное новообразование, в 50 % зрелая тератома и 40 % некротические и фиброзные ткани. Для диагностики остаточной жизнеспособного новообразования 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ не показана.

Пациенты, достигшие полного лечебного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и отсутствие визуализируемых метастазов) по завершении химиотерапии, не нуждаются в оперативном лечении. Если уровень опухолевых маркеров нормализовался или стабилизировался на небольшом уровне и размеры резидуального новообразования превышают 1 см в наибольшем аксиальном измерении, то показано полное хирургическое удаление всех остаточных новообразований.

У пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом по критериям IGCCCG после первой линии химиотерапии при наличии маркер-негативных остаточных образований в забрюшинном пространстве <1 см, показано динамическое наблюдение. У пациентов с остаточными образованиями в забрюшинном пространстве ≥ 1 см при негативных, снижающихся или стабильно повышенных уровнях опухолевых маркеров показано выполнение забрюшинной лимфодиссекции предпочтительно в течение 2–6 недель после завершения химиотерапии. В ходе оперативного вмешательства должны быть полностью

резецированы зоны первичного метастатического поражения. Границами лимфодиссекции являются почечные сосуды краниально, мочеточники латерально, общие подвздошные сосуды дистально (билатеральная лимфодиссекция). В отдельных случаях с небольшим объемом поражения может выполняться лимфодиссекция в границах как при I стадии. Удаление только отдельных остаточных образований не должно выполняться.

По возможности удаляются все остаточные новообразования в организме пациента. У пациентов с поражением нескольких анатомических областей вопрос об объеме оперативного вмешательства решается индивидуально. При этом учитываются число и локализация очагов, риск рецидива и качество жизни пациента. Возможность удаления резидуального новообразования, локализующегося вне забрюшинного пространства и легких, рассматривается индивидуально с учетом того, что различия морфологии новообразования из разных анатомических областей имеют место у 35–50 % пациентов. Если в резецированной на первом этапе резидуального новообразования обнаруживается только некроз, то возможно как динамическое наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление, поскольку в до 20 % случаев встречается несоответствие морфологии новообразований между обоими легкими. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в РНПЦ ОМР;

78.3. консолидирующая химиотерапия после оперативного удаления остаточного новообразования:

при наличии в удаленном резидуальном новообразовании некроза или зрелой/незрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При неполном удалении жизнеспособного злокачественного новообразования или при наличии >10 % жизнеспособного новообразования в удаленном препарате показано проведение двух курсов цисплатин-содержащей химиотерапии (ВЕР или VIP) в обычных дозах (с учетом кумулятивной дозы блеомицина).

В случае радикального удаления резидуального новообразования при наличии в удаленном препарате <10 % жизнеспособных клеток злокачественного новообразования особенно при хорошем прогнозе по IGCCCG адъювантная химиотерапия не показана. Указанная категория пациентов подлежит медицинскому наблюдению.

У пациентов с резецированным жизнеспособным новообразованием после второй или третьей линий химиотерапии прогноз значительно хуже. Адъювантная химиотерапия не улучшает выживаемость у таких пациентов и поэтому не показана.

79. Лечение прогрессирования герминогенного рака яичка после терапии первой линии:

прогностическими факторами выживаемости в случаях возврата болезни или прогрессирования герминогенного рака являются: локализация и морфология первичного новообразования, достигнутый эффект первой линии терапии, длительность предшествующей ремиссии и уровни АФП и БХГ на момент рецидива, локализация метастазов (прогностический индекс Lorch-Beyer);

79.1. семинома:

при рецидиве семиномы после лучевой терапии тактика и прогноз не отличаются от исходно диссеминированных случаев. Применение химиотерапии на основе цисплатина излечивает >90 % таких пациентов. Если же рецидив заболевания развился у пациентов, получавших химиотерапию по схеме ВЕР, то проведение цисплатин-содержащей химиотерапии второй линии приводит к длительной выживаемости у >50 % пациентов. Схемами выбора химиотерапии в данной ситуации являются 4 курса VeIP (винбластин, ифосфамид и цисплатин) или TIP (паклитаксел, ифосфамид и цисплатин). Пациенты с рецидивами семиномы должны направляться для врачебной консультации в РНПЦ ОМР;

79.2. несеминозные новообразования:

возможные варианты лечения включают проведение химиотерапии и хирургическое лечение;

79.3. химиотерапевтическое лечение:

у пациентов с рецидивом заболевания после одной орхифуникулэктомии длительная выживаемость отмечается в >90 % случаев. Эти пациенты должны получать

химиотерапию первой линии, как при распространенных несееминомных герминогенных новообразованиях в зависимости от группы риска по IGCCCG.

При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии проведение спасительной химиотерапии приводит к долговременной ремиссии у около 50 % пациентов, однако результаты сильно зависят от прогностических факторов, указанных выше. У таких пациентов показано проведение 4 курсов трехкомпонентной химиотерапии с включением цисплатина, ифосфамида и паклитаксела (TIP), винбластина (VeIP) или этопозида (PEI/VIP). При выборе схемы химиотерапии целесообразно избегать ЛП (кроме цисплатина), использовавшихся при индукционной химиотерапии, а также учитывать, что схема TIP показала наилучшие результаты (70 % полных ремиссий). В связи с потенциально летальной гематологической токсичностью эти режимы лечения должны выполняться только в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

Данной группе пациентов рекомендуется проведение ВДХТ и аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для проведения данного лечения пациент должен быть направлен на врачебную консультацию в государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – МНПЦ ХТиГ);

79.4. хирургическое лечение рецидивов:

резидуальное новообразование после химиотерапии по поводу рецидива должно быть резецировано в течение 4–6 недель после нормализации маркеров или при сохранении повышенных уровней опухолевых маркеров на невысоком уровне. В случаях прогрессирования заболевания после химиотерапии рецидива и отсутствии иных методов лекарственной терапии проводится оперативное лечение при условии возможности безопасного радикального удаления всех остаточных новообразований. Этот подход позволяет достичь длительной выживаемости у 25 % пациентов, в частности при поздних рецидивах, умеренно повышенном уровне АФП и локализованном (в основном, абрюшинном) новообразовании. При быстром прогрессировании болезни с растущим уровнем БХГ хирургическое лечение не должно использоваться.

80. Лечение заболевания, прогрессирующего после химиотерапии второй линии или резистентного к цисплатину:

проведение лечения химиопрепаратами в обычных дозах у пациентов с рецидивом заболевания после химиотерапии второй линии недостаточно эффективно.

Вариантом лечения пациентов, которые получали две линии химиотерапии в обычных дозах, является проведение ВДХТ и ТГСК, что позволяет достичь излечения у 20–25 % пациентов. Пациент должен быть направлен в МНПЦ ХТиГ для врачебной консультации и планирования ВДХТ и ТГСК.

Заболевание, которое рецидивирует в течение 4–8 недель после окончания химиотерапии на основе цисплатина, или прогрессирующее на фоне такого лечения, или рецидивирующее вскоре после проведения ВДХТ, считается резистентным к цисплатину. У таких пациентов комбинации гемцитабина и оксалиплатина или гемцитабина, оксалиплатина и паклитаксела приводят к ответу на лечение в 25–45 % случаев. У пациентов с нормальной функцией почек целесообразно рассмотрение вопроса о возобновлении терапии цисплатином в сочетании с гемцитабином и паклитакселом.

У пациентов с хорошим ответом на лечение показано удаление остаточных новообразований. При неэффективности спасительной химиотерапии (например, росте опухолевых маркеров) может использоваться в отдельных случаях хирургическая метастазэктомия, которая приводит к длительной ремиссии у части таких пациентов.

81. Поздние рецидивы (≥ 2 лет после окончания первой линии терапии):

поздние рецидивы, определяемые как возврат болезни более, чем через 2 года после успешной первичной химиотерапии с или без удаления остаточного новообразования, развиваются в 1,4 % и 3,2 % случаев при семинозных и несееминозных

новообразованиях, соответственно. По медицинским показаниям пациенты с поздним рецидивом должны подвергаться радикальному оперативному лечению.

У пациентов с быстрорастущим уровнем БХГ вариантами лечения являются:

индукционная химиотерапия с последующим хирургическим лечением;

хирургическое лечение вне зависимости от уровня опухолевых маркеров.

Если рецидивное новообразование нерезектабельно, проводится биопсия для гистологического подтверждения заболевания с последующим назначением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического типа новообразования. При положительном эффекте спасительной химиотерапии выполняется хирургическое удаление остаточных новообразований (при их резектабельности). При наличии нерезектабельного, но локализованного заболевания возможно проведение стереотаксической или обычной лучевой терапии. Для улучшения результатов, пациенты с поздними рецидивами должны быть направлены на врачебную консультацию в РНПЦ ОМР.

82. Резюме по лечению пациентов с прогрессированием рака яичка после химиотерапии первой линии:

лечение должно начинаться в максимально быстрые сроки и проводиться в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации с опытом лечения этой патологии;

82.1. лечение раннего (<2 лет) прогрессирования распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии:

показано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме TIP (предпочтительно) или VeIP с последующим удалением всех остаточных новообразований у пациентов исходно с несеминомным раком яичка.

При неэффективности химиотерапии 2-й линии и отсутствии возможности радикального удаления всех остаточных новообразований пациентам целесообразно проведение ВДХТ и ТГСК. Пациент должен быть направлен в МНПЦ ХТиГ для врачебной консультации и планирования ВДХТ и ТГСК;

82.2. лечение позднего (>2 лет) прогрессирования распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии:

при резектабельности рецидивного новообразования все пациенты должны подвергаться радикальному оперативному лечению;

при нерезектабельности рецидивного новообразования показана гистологическая верификация заболевания с последующим проведением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического типа опухоли и последующим обсуждением вопроса об удалении всех остаточных новообразований.

Общая схема лечения рецидива злокачественного новообразования яичка представлена в приложении 24.

83. Схемы комбинированной химиотерапии, наиболее часто используемые при лечении пациентов с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка:

83.1. схемы первой линии химиотерапии:

ВЕР:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл) 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией в 1–5-й дни;

этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл 5 мл) 100 мг/м²/день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни;

блеомицин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций или инфузий 15 ЕД) 30 ЕД внутривенно в течение 10–15 мин, 2-й, 9-й и 16-й дни;

очередной курс начинается на 22-й день;

ЕР:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл) 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией, 1–5-й дни;

этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл 5 мл) 100 мг/м²/день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни. Очередной курс начинается на 22-й день;

CARBO:

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл) AUC 7, расчет дозы по формуле Calvert:

7 x (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault⁸ + 25) внутривенная инфузия в течение 60 мин в первый день, однократно;

VIP:

этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл 5 мл) 75 мг/м²/день внутривенная инфузия в течение 30–60 мин, 1–5-й дни;

ифосфамид (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г) 1200 мг/м²/день в течение 60 мин с прегидратацией и постгидратацией, 1–5-й дни;

месна (раствор для внутривенного введения 100 мг/мл 2 мл, 4 мл) 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) через 4 часа от начала введения ифосфамида и через 8 часов от начала введения ифосфамида в 1–5-й дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл) 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией, 1–5-й дни;

очередной курс начинается на 22-й день;

⁸ Максимальная доза карбоплатина для значения AUC=7 не должна превышать 1050 мг.

83.2. схемы второй линии химиотерапии.

TIP:

паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 5 мл, 16,7 мл) 250 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия, 1-й день;

ифосфамид (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г) 1500 мг/м²/день в течение 60 мин с прегидратацией и постгидратацией, 2–5-й дни. Месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 2–5-й дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 25 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией, 2–5-й дни;

очередной курс начинается на 22-й день;

VeIP:

винбластин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг во флаконах) 0,11 мг/кг внутривенно капельно в течение 5–10 мин, 1-й и 2-й дни;

ифосфамид (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г) 1200 мг/м²/день внутривенно в течение 60 мин с прегидратацией и постгидратацией, 1–5-й дни;

месна (раствор для внутривенного введения 100 мг/мл, флаконы по 2 мл, 4 мл) 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно капельно (в течение 10 минут) через 4 часа от начала введения ифосфамида и через 8 часов от начала введения ифосфамида в 1–5-й дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл) 20 мг/м²/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с прегидратацией и постгидратацией, 1–5-й дни;

очередной курс начинается на 22-й день.

84. Заместительная гормональная терапия:

у пациентов после двусторонней орхифуникулэктомии должна проводиться пожизненная заместительная терапия тестостероном. После односторонней орхифуникулэктомии медицинским показанием к назначению тестостерона является его низкий уровень в сыворотке и соответствующие клинические симптомы.

ГЛАВА 15

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧКА

85. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями яичка после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)).

Медицинское наблюдение пациентов с герминогенными новообразованиями яичка включает в себя следующие диагностические мероприятия:

медицинский осмотр с обязательной пальпацией органов мошонки;

определение уровня опухолевых маркеров (АФП и БХГ);

рентгенография и (или) КТ ОГК, КТ ОБП и ОМТ или УЗИ ОБП, ОМТ;

КТ или МРТ головного мозга (при наличии неврологической симптоматики);

ОСГ (в случае болевого синдрома в костях).

Риск возврата болезни и прогрессирования у пациентов герминогенными новообразованиями сильно варьирует в зависимости от стадии рака и варианта лечения. Интенсивность медицинского наблюдения должна определяться величиной этого риска. Необходимо помнить о возможности развития новообразования контралатерального яичка.

86. Принципы медицинского наблюдения:

при выборе режима медицинского наблюдения следует руководствоваться следующими принципами:

большинство возвратов болезни происходит в первые 2 года после лечения, в этот период медицинское наблюдение должно быть наиболее интенсивным;

поздние рецидивы могут развиваться через >5 лет после лечения, поэтому целесообразно проводить ежегодное медицинское наблюдение в течение всей жизни;

после забрюшинной лимфодиссекции рецидивы в забрюшинном пространстве развиваются редко, чаще всего прогрессирование отмечается в грудной клетке;

КТ ОГК предпочтительнее РГ ОГК при медицинском наблюдении за пациентами с распространенным раком после полного лечебного эффекта от химиотерапии;

результаты лечения зависят от объема и распространенности новообразования, поэтому в ряде клинических ситуаций оправданы более интенсивные стратегии медицинского наблюдения, с целью выявления рецидива до развития симптомов;

после лучевой и химиотерапии имеется невысокий, но продолжительный риск вторичных новообразований;

диагностическое ионизирующее облучение может приводить к вторичным злокачественным новообразованиям, поэтому частота выполнения КТ в целом должна быть снижена и любое назначение рентгенологического обследования должно быть обосновано;

альтернативной КТ является МРТ, однако данное исследование целесообразно выполнять в одной и той же организации здравоохранения с использованием одного и того же протокола исследования.

УЗИ как метод медицинского наблюдения за забрюшинным пространством менее информативен и не рекомендуется для рутинного использования.

Схемы минимального медицинского наблюдения после различных видов лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями яичка представлены в приложениях 25–29.

ГЛАВА 16 КЛАССИФИКАЦИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

87. Классификация TNM почечно-клеточного рака (далее – ПКР), 9-е издание, 2025 г.:

87.1. T – первичное злокачественное новообразование:

TX – недостаточно данных для оценки первичного новообразования;

T0 – первичное новообразование не определяется;

T1 – первичное новообразование до 7 см в наибольшем измерении, ограничено почкой;

T1a – первичное новообразование 4 см или менее;

T1b – первичное новообразование более 4 см, но менее 7 см;

T2 – первичное новообразование более 7 см в наибольшем измерении, ограничено почкой;

T2a – первичное новообразование более 7 см, но не более 10 см;

T2b – первичное новообразование более 10 см, ограничено почкой;

T3 – первичное новообразование распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Герота;

T3a – первичное новообразование распространяется в почечную вену или ее сегментарные ветви и (или) чашечно-лоханочную систему, и (или) новообразование поражает околопочечную жировую клетчатку, и (или) жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота;

T3b – первичное новообразование распространяется в нижнюю полую вену ниже диафрагмы;

T3c – новообразование распространяется в нижнюю полую вену выше диафрагмы или поражает стенку нижней полой вены;

T4 – первичное новообразование распространяется за пределы фасции Герота (включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник);

87.2. N – регионарные лимфоузлы⁹:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастаз в регионарном(ых) лимфоузле(ах);

⁹ Регионарными лимфоузлами для почки являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортальные и паракавальные лимфоузлы. Сторона поражения не влияет на категорию N.

87.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы (в том числе метастаз в ипсилатеральном надпочечнике);

87.4. Категории pT и pN соответствуют категориям T и N соответственно. При наличии множественных новообразований одинакового гистологического типа классифицируется опухоль с наибольшей категорией T, а множественность или количество опухолей указывается в скобках, например: T2(m) или T2(5). Новообразования разного гистологического типа стадируются отдельно. При синхронных

билатеральных первичных опухолях классификация для каждой стороны осуществляется отдельно.

88. Группировка по стадиям рака почки представлена в приложении 30.

89. Прогностические факторы рака почки представлены в приложении 31.

90. Гистологическая классификация почечно-клеточных новообразований ВОЗ 2022 г. представлена в приложении 32.

91. Гистологическая степень злокачественности ВОЗ/ISUP Grade применяется только для светлоклеточной и папиллярной почечно-клеточных карцином:

GX – степень злокачественности невозможно оценить;

G1 – ядрышки отсутствуют или бледные базофильные при увеличении $\times 400$;

G2 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении $\times 400$ и видимые, но не выраженные при увеличении $\times 100$;

G3 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении $\times 100$;

G4 – выраженный ядерный плеоморфизм, наличие многоядерных гигантских клеток, и (или) рабдоидная, и (или) саркоматоидная дифференцировки.

Определение степени злокачественности по Фурману не используется.

ГЛАВА 17 ДИАГНОСТИКА ПКР

92. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр с оценкой общего состояния по шкале Karnofsky или ECOG (для определения прогностической группы у пациентов с метастатическим ПКР);

КТ (МРТ) ОБП с контрастным усилением (нативная, артериальная, нефрографическая, экскреторная фазы);

рентгенография или КТ ОГК;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, альбумин, билирубин, глюкоза, ЛДГ, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты (K, Ca, Na, Cl), показатель скорректированного кальция по альбумину (при метастатическом ПКР);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на ВИЧ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

ЭКГ – перед проведением хирургического лечения.

93. Дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

ОСГ;

определение скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ);

рентгенография или КТ (МРТ) зон гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП;

КТ (МРТ) головного мозга;

УЗИ ОБП и забрюшинного пространства;

сцинтиграфия почек с отдельным определением функции почек – при нарушении функции почек (снижение СКФ) у отдельных пациентов с единственной почкой или двухсторонним поражением почек;

трепан-биопсия новообразования почки (минимум 2 столбика, предпочтительно коаксиальная техника) – у отдельных пациентов при активном наблюдении; перед аблативными методами лечения; перед назначением системного лечения при отсутствии гистологического заключения;

молекулярно-генетическое тестирование (после консультации врача-специалиста кабинета медико-генетического консультирования РНПЦ ОМР).

94. Молекулярно-генетическое тестирование проводится при подозрении на наличие следующих синдромов:

синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром) (мутации в гене VHL);

наследственный папиллярный ПКР (мутации в гене MET);

синдром Берта–Хогга–Дюбе (BHD-синдром) (мутации в гене FLCN);

наследственный лейомиоматоз и ПКР (HLRCC-синдром) – мутации в гене FH;

туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла) – мутации в генах TSC1 и TSC2;

сукцинатдегидрогеназа-дефицитный ПКР (SDH-дефицитный ПКР) – мутации в гене SDH-B;

конституциональные транслокации хромосомы 3;

синдром предрасположенности к новообразованиям BAP1 – мутации в гене BAP1;

семейный светлоклеточный ПКР – мультигенные мутации в генах VHL, SDH-C, BAP1, FH, TSC1 и TSC2;

синдром Коудена – мутации в гене PTEN.

Критерии направления на молекулярно-генетическое тестирование для диагностики наследственных форм ПКР¹⁰:

наличие семейного анамнеза (родственник первой или второй степени родства с ПКР, или близкий кровный родственник с известным патогенным вариантом);

ранний возраст начала заболевания (≤ 46 лет);

наличие билатеральных или мультифокальных новообразований почки;

наличие заболеваний, характерных для ассоциированных синдромов.

¹⁰ По решению врачебного консилиума.

95. Классификация кистозных новообразований почек по Bosniak применяется для определения риска наличия ПКР на основании данных КТ ОБП и тактики лечения – представлена в приложении 33.

96. Морфологическое исследование и заключение по препаратам после нефрэктомии, резекции почки при ПКР должно включать следующую информацию:

гистологический тип новообразования (согласно классификации ВОЗ, 2025 г.), при наличии нескольких типов, каждый должен быть зарегистрирован отдельно;

степень злокачественности новообразования ВОЗ/ISUP (G1–G4, применимо для светлоклеточной и папиллярной почечно-клеточной карцином);

наличие инвазии новообразования неровным контуром, пальцевидными выростами в паранефральную клетчатку, наличие прямого контакта новообразования с клетчаткой или рыхлой соединительной тканью синуса, наличие инвазии элементов чашечно-лоханочной системы, сосудов ворот почки (почечной вены, ее сегментарных ветвей, содержащих гладкие мышцы), наличие инвазии надпочечника (при наличии), капсулы Герота (при наличии);

наличие саркоматоидного, рабдоидного компонентов, некроза (за исключением пациентов с предоперационной эмболизацией сосудов почки) с указанием их доли от ткани новообразования (в %);

статус краев резекции паранефральной клетчатки, клетчатки синуса, фасции Герота (при наличии), паренхимы (при резекции почки) – позитивный/негативный, в случае позитивного с указанием локализации;

статус краев отсечения сосудов ворот и нижней полой вены (при наличии) – позитивный/негативный. Позитивными считаются края отсечения почечной или нижней полой вены только при наличии в срезе признаков инвазии стенки сосуда (прикрепления опухолевого тромба к стенке); если в просвете имеет место опухолевый тромб, не связанный со стенкой сосудов, край считает негативным;

наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии;

статус лимфоузлов: число исследованных и число пораженных, максимальный размер метастаза (мм), наличие экстранодального распространения; неопухолевая патология почки при наличии (гломерулярная, тубулоинтерстициальная, васкулярная, кистозная и иные).

ГЛАВА 18 ЛЕЧЕНИЕ ПКР

97. Лечение локализованного ПКР:

97.1. резекция почки:

при новообразованиях категории cT1 методом выбора является резекция почки при наличии технической возможности (резектабельности новообразования).

При новообразованиях категории cT2 резекция почки может выполняться при наличии технической возможности (резектабельности) у пациентов с единственной почкой, двухсторонними новообразованиями почек или ХБП в случае возможности сохранения объема почечной паренхимы достаточного для адекватного функционирования почки в послеоперационном периоде.

Лапароскопическая резекция почки может выполняться в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

При удалении новообразования возможно выполнение классической резекции почки, энуклео-резекции и энуклеации новообразования с учетом характера его роста и взаимоотношения с нормальной почечной паренхимой. При этом приоритетным является наличие отрицательного хирургического края.

При наличии положительного хирургического края после резекции почки немедленная повторная резекция или нефрэктомия не показана, требуется более тщательное медицинское наблюдение;

97.2. радикальная нефрэктомия:

радикальная нефрэктомия применяется в лечении локализованного ПКР при невозможности выполнения резекции почки, отсутствии ХБП/протеинурии и наличии нормальной контралатеральной почки. Для предотвращения ошибочных оперативных вмешательств показана предоперационная маркировка стороны оперативного вмешательства.

Адреналэктомия на стороне поражения выполняется только при наличии подозрения на метастатическое поражение надпочечника или инвазию новообразования в надпочечник по данным КТ или интраоперационной ревизии независимо от стадии.

Лимфодиссекция при отсутствии клинического поражения регионарных лимфоузлов не выполняется.

При наличии медицинских показаний к радикальной нефрэктомии лапароскопическая нефрэктомия является методом выбора. Не следует выполнять лапароскопическую нефрэктомию при возможности и наличии медицинских показаний к резекции почки, в том числе открытым способом;

97.3. радиочастотная абляция (далее – РЧА):

РЧА показана пациентам с небольшими периферическими новообразованиями почки и медицинскими противопоказаниями к хирургическому лечению. РЧА проводится перкутанно под контролем УЗИ или под контролем лапароскопии. Перед РЧА необходимо выполнить биопсию новообразования почки;

97.4. стереотаксическая лучевая терапия:

стереотаксическая лучевая терапия может проводиться при наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению у пациентов с локализованным ПКР (cT1);

97.5. активное наблюдение:

активное наблюдение как метод отложенного лечения может применяться при новообразованиях <4 см у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией и высоким риском осложнений оперативного вмешательства. При солидных или

кистозных новообразованиях Bosniak III–IV <2 см активное наблюдение может использоваться и у пациентов без факторов риска. Активное наблюдение подразумевает начальное определение размеров новообразования (по данным КТ, МРТ или УЗИ) и решение вопроса о начале лечения при клиническом прогрессировании новообразования в ходе медицинского наблюдения (быстрый рост новообразования более 0,5 см в год, увеличение размера новообразования более 4 см).

98. Лечение местно-распространенного ПКР:

при новообразованиях категории cT3a применяется радикальная нефрэктомия или резекция почки (при резектабельности новообразования с возможностью радикального удаления опухоли). У пациентов с единственной функционирующей почкой или билатеральными новообразованиями выполняется резекция почки при наличии технической возможности (резектабельности новообразования).

При распространении опухолевого тромба в просвет почечной или нижней полой вены (далее – НПВ) выполняется удаление почки с опухолевым тромбом, при необходимости с резекцией участка НПВ.

В случае прорастания новообразования в окружающие органы выполняются комбинированные оперативные вмешательства с резекцией пораженных органов.

При наличии клинического поражения регионарных лимфоузлов (cN+) показано удаление видимых/пальпируемых лимфоузлов для стадирования и определения прогноза.

99. Лечение метастатического ПКР:

99.1. прогноз при метастатическом ПКР:

у пациентов с метастатическим ПКР необходимо оценить прогноз по прогностическим моделям международного консорциума по лечению метастатического ПКР (International Metastatic RCC Database Consortium, далее – IMDC) или Мемориального онкологического центра Слоана–Кеттеринга (далее – MSKCC), представленных в приложении 34;

99.2. у пациентов с первично-метастатическим ПКР с резектабельными отдаленными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показана радикальная нефрэктомия с удалением или стереотаксической лучевой терапией метастазов;

99.3. циторедуктивная нефрэктомия с последующей системной терапией (иммунотерапия, таргетная терапия) при наличии множественных нерезектабельных отдаленных метастазов целесообразна у пациентов, имеющих не более одного фактора риска, согласно приложению 34;

99.4. пациентам с промежуточным прогнозом показано назначение системной таргетной терапии с выполнением циторедуктивной нефрэктомии через 3–6 месяцев при наличии положительного эффекта от лекарственной терапии (отсутствие прогрессирования);

99.5. циторедуктивная нефрэктомия не показана пациентам с неблагоприятным прогнозом;

99.6. немедленная циторедуктивная нефрэктомия у пациентов с множественными и (или) нерезектабельными отдаленными метастазами может выполняться при наличии выраженных осложнений.

100. Системная терапия распространенного ПКР:

100.1. таргетная терапия:

при светлоклеточном ПКР у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом в первой линии терапии используется пазопаниб или сунитиниб;

у пациентов с неблагоприятным прогнозом в качестве первой линии терапии используется один из перечисленных ЛП: темсиролимус, пазопаниб, сунитиниб.

Во второй линии терапии, при неэффективности ЛП первой линии, применяется один из перечисленных ЛП: акситиниб (предпочтительно), эверолимус, темсиролимус. У отдельных пациентов по решению врачебного консилиума может использоваться бевацизумаб и (или) интерферон-альфа.

Сунитиниб (капсулы 12,5 мг, 25 мг, 50 мг во флаконах) 50 мг внутрь один раз в день в течение 28 дней с последующим перерывом в лечении в течение 14 дней. Начало следующего курса по завершении двухнедельного перерыва.

Пазопаниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 400 мг во флаконах) 800 мг внутрь один раз в день ежедневно.

Акситиниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг, 5 мг в блистерах в упаковке) начальная доза 5 мг каждые 12 часов внутрь. При хорошей переносимости в течение 6 недель и более, далее возможно увеличение дозы до 7 мг каждые 12 часов, а затем до 10 мг каждые 12 часов (максимальная терапевтическая доза).

Эверолимус (таблетки 5 мг, 10 мг в блистерах в упаковке) 10 мг внутрь один раз в сутки ежедневно.

Темсиrolимус (концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/1,2 мл во флаконах 1,2 мл в комплекте с растворителем во флаконах 2,2 мл) 25 мг внутривенно капельно в течение 30–60 мин 1 раз в неделю.

Бевацизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/4 мл, либо 400 мг/16 мл во флаконах) 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии.

При несветлоклеточном ПКР независимо от прогноза в первой линии терапии применяется сунитиниб, а во второй линии терапии при его неэффективности – эверолимус или темсиrolимус.

У пациентов с нерезектабельными метастазами карциномы из эпителия собирательных протоков (рак Беллини) или медуллярного рака почки целесообразно использование схем химиотерапии на основе цисплатина аналогичных таковым при уротелиальной карциноме согласно пункту 147 настоящего клинического протокола;

100.2. цитокины:

при невозможности проведения таргетной терапии показана иммунотерапия интерфероном-альфа (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 3 000 000 МЕ во флаконах) 5 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни, непереносимости или полной регрессии метастазов. Оценка эффекта каждые 3 месяца.

101. Лечение пациентов с местным рецидивом или метакхронными отдаленными метастазами:

101.1. при местном рецидиве после органосохраняющего лечения при наличии возможности (резектабельности) показано удаление рецидива;

101.2. при местном рецидиве после органосохраняющего лечения показано оперативное лечение (нефрэктомия, резекция почки, абляция) в зависимости от конкретной клинической ситуации;

101.3. у пациентов с местным рецидивом и резектабельными метакхронными метастазами, и удовлетворительным общим состоянием показано удаление метастазов, абляция или стереотаксическая лучевая терапия на метастазы;

101.4. у пациентов с местным рецидивом, нерезектабельными метакхронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано проведение системной терапии согласно пункту 100 настоящего клинического протокола.

102. Дополнительные способы лечения метастатического ПКР:

102.1. в случаях невозможности выполнить нефрэктомию у первичных пациентов с отдаленными метастазами при макрогематурии может выполняться эмболизация почечной артерии с гемостатической целью;

102.2. паллиативная лучевая терапия показана при метастазах в костях скелета с выраженным болевым синдромом или угрозой патологического перелома;

102.3. наличие нерезектабельных костных метастазов является медицинским показанием к терапии бисфосфонатами – раствор золедроновой кислоты (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 4 мг) в дозе 4 мг внутривенно в течение одного часа 1 раз в 3–4 недели или 1 раз в 12 недель;

102.4. при наличии нерезектабельных метастазов в головном мозге показана стереотаксическая лучевая терапия или облучение всего головного мозга.

ГЛАВА 19 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПКР

103. Медицинское наблюдение пациентов с ПКР после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)).

104. Объем и режим медицинского наблюдения:

104.1. инструментальные исследования:

рентгенография или КТ ОГК в сочетании с УЗИ ОБП, или КТ (МРТ) ОБП с контрастированием. КТ является предпочтительным методом диагностики рецидивов и метастазов ПКР;

104.2. лабораторные исследования:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, альбумин, билирубин, глюкоза, ЛДГ, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты (К, Са, Na, Cl);

104.3. сроки медицинского наблюдения пациентов после радикального хирургического лечения локализованного ПКР представлены в приложении 35.

ГЛАВА 20 КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА

105. Классификация TNM злокачественных новообразований лоханки и мочеточника (9-е издание, 2025 г.):

105.1. T – первичное злокачественное новообразование:

Tx – недостаточно данных для оценки первичного новообразования;

Ta – папиллярная неинвазивная карцинома;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);

T1 – новообразование распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – новообразование распространяется на мышечный слой;

T3 – (почечная лоханка) новообразование распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки;

T3 – (мочеточник) новообразование распространяется на около-мочеточниковую или паранефральную жировую клетчатку;

T4 – новообразование распространяется на прилежащие органы или через паренхиму почки на паранефральную клетчатку;

105.2. N – регионарные лимфоузлы¹¹:

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастаз до 2 см в наибольшем измерении в одном лимфоузле;

N2 – метастаз 2 см и более в наибольшем измерении в одном лимфоузле или множественные метастазы в регионарных лимфоузлах;

¹¹ Регионарными лимфоузлами являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортные и паракавальные и, для мочеточника, внутритазовые лимфоузлы. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

105.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы.

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

106. Резюме по стадированию рака верхних мочевых путей представлено в приложении 36.

107. Группировка по стадиям при раке верхних мочевых путей представлена в приложении 37.

108. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2022 г.) соответствует таковой для рака мочевого пузыря. Краткая гистологическая классификация рака верхних мочевых путей приведена ниже:

108.1. уротелиальные новообразования (неинвазивные, инвазивные);

108.2. плоскоклеточный рак;

108.3. аденокарцинома;

108.4. другие.

ГЛАВА 21

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА

109. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, билирубин, глюкоза, АСТ, АЛТ, электролиты (K, Ca, Na, Cl);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ – перед проведением хирургического лечения;

определение антител к бледной трепонеме в сыворотке крови – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на ВИЧ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам – перед проведением хирургического лечения;

ЭКГ – перед проведением хирургического лечения;

КТ-урография (КТ ОБП и ОМТ с контрастным усилением и экскреторной фазой);

уретроцистоскопия с биопсией (или без нее);

рентгенография ОГК.

110. Дополнительные диагностические мероприятия:

УЗИ ОБП, ОМТ;

цитологическое исследование мочи (более информативно из верхних мочевых путей);

МРТ с контрастированием (при медицинских противопоказаниях к КТ с контрастированием);

КТ ОГК;

экскреторная урография;

ретроградная уретеропиелография;

определение скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ);

уретеропиелоскопия с биопсией (или без нее);

ОСГ;

18F-ФДГ-ПЭТ/КТ.

ГЛАВА 22

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА

111. Хирургическое лечение:

различают злокачественные новообразования верхних мочевых путей с низким и высоким онкологическим риском. К новообразованиям с низким риском относятся унифокальные новообразования low grade размером ≤ 2 см с отсутствием инвазии по данным КТ-урографии и негативной цитологией мочи. Все остальные новообразования относятся к высокому риску. Наличие уретерогидронефроза, выполнение радикальной цистэктомии по поводу уротелиального рака в анамнезе и редкие гистологические типы рака также относят новообразование верхних мочевых путей к высокому риску.

При раке верхних мочевых путей низкого риска показано проведение органосохраняющего хирургического лечения в организациях здравоохранения, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации, в иных случаях выполняется нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря.

При наличии отдаленных метастазов целесообразно выполнение нефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря с паллиативной целью в случае развития выраженных симптомов заболевания, а также у отдельных пациентов с метастатическим поражением одной анатомической области и хорошим объективным ответом на системную химиотерапию.

Метастазэктомия оправдана у отдельных пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов или легких с хорошим объективным ответом на системную химиотерапию.

112. Хирургическое лечение локализованного рака верхних мочевых путей низкого риска:

112.1. абляция опухоли при уретероскопии с использованием резектоскопа или лазера;

112.2. перкутанный доступ. Показан при раке низкого риска, локализующегося в нижней чашечке почки, к которой затруднен доступ с использованием гибкого уретерореноскопа. Перкутанный доступ имеет более низкий риск появления имплантационных метастазов;

112.3. сегментарная резекция мочеточника с устьем и уретеро-неоцистоанастомозом (далее – УНЦА). Используется при изолированном новообразовании нижней трети мочеточника Ta-T1 G1;

112.4. нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря. Выполняется при невозможности проведения органосохраняющего лечения.

113. Хирургическое лечение рака верхних мочевых путей высокого риска:

113.1. открытая радикальная нефруретерэктомия с резекцией устья мочеточника:

единым блоком удаляется почка с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями, а также мочеточник и стенка мочевого пузыря вокруг устья на стороне поражения. Пересечение мочеточника нежелательно из-за возможности рассеивания опухолевых клеток. Возможно выполнение оперативного вмешательства с использованием одного или двух доступов.

В случаях выявления рака лоханки после гистологического исследования удаленной почки по поводу предполагаемого рака почки, уретерэктомия и резекция мочевого пузыря с тазовой лимфодиссекцией должны быть выполнены вторым этапом;

113.2. лапароскопическая радикальная нефруретерэктомия с резекцией устья мочевого пузыря:

необходимо соблюдать ряд принципов с целью предотвращения диссеминации новообразования при лапароскопической операции:

избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;

избегать прямого контакта инструментов с опухолью;

использовать контейнер (непроницаемый стерильный мешок) для извлечения препарата, нельзя морцеллировать новообразование;

почку, мочеточник и участок стенки мочевого пузыря с устьем мочеточника следует удалять единым блоком;

наличие инвазивного новообразования больших размеров (T3/T4 и (или) N+/M+) является медицинским противопоказанием к лапароскопической радикальной нефруретерэктомии;

113.3. техника удаления устья мочеточника:

удаление устья мочеточника с резекцией стенки мочевого пузыря выполняется как экстравезикально, без необходимости передней цистотомии, так и трансвезикально. Передняя цистотомия позволяет визуально ревизировать треугольник Льюто, контралатеральное устье и другие отделы мочевого пузыря.

При наличии синхронных опухолей в мочевом пузыре выполняется резекция мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря (далее – ТУР) или цистэктомия в зависимости от распространенности опухолевого процесса;

113.4. лимфодиссекция:

соблюдение границ и полноты лимфодиссекции позволяет улучшить выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным ($\geq T2$) раком верхних мочевых путей и снизить риск местного рецидива.

Объемы лимфодиссекции:

при правосторонних новообразованиях лоханки или проксимальной части мочеточника (до уровня подвздошных сосудов) выполняется удаление лимфоузлов почечной ножки, прекавадных, латерокавадных, ретрокавадных и интераортакавадных лимфоузлов;

при правосторонних новообразованиях средней части мочеточника (уровень подвздошных сосудов) выполняется удаление прекавадных, латерокавадных, ретрокавадных, интераортакавадных, общих подвздошных лимфоузлов;

при правосторонних новообразованиях нижней трети мочеточника проводится удаление прекавадных, латерокавадных, общих, внутренних, наружных подвздошных, obturatorных лимфоузлов;

при левосторонних новообразованиях лоханки или проксимальной части мочеточника (до уровня подвздошных сосудов) выполняется удаление лимфоузлов почечной ножки, преаортальных, латероаортальных и интераортакавадных лимфоузлов;

при левосторонних новообразованиях средней трети мочеточника (уровень подвздошных сосудов) выполняется удаление преаортальных и латероаортальных, общих и внутренних подвздошных лимфоузлов;

при левосторонних новообразованиях нижней трети мочеточника выполняется удаление преаортальных, латероаортальных, общих, внутренних, наружных подвздошных, obturatorных лимфоузлов.

В случае поражения мочевого пузыря тазовые лимфоузлы удаляются с обеих сторон;

113.5. органосохраняющее хирургическое лечение:

сегментарная резекция мочеточника с устьем и УНЦА с лимфодиссекцией и однократной послеоперационной внутрипузырной инстилляцией химиопрепарата может использоваться у пациентов с новообразованиями высокого риска, локализующимися в нижней трети мочеточника. У пациентов с единственной функционирующей почкой могут использоваться прочие виды органосохраняющего хирургического лечения при новообразованиях средней и верхней трети мочеточника (например, резекция мочеточника с его реконструкцией участком тонкой кишки).

114. Морфологическое исследование и заключение при нефрэктомии (нефруретерэктомии) и уретерэктомии должно включать следующую информацию:

гистологический тип новообразования (согласно классификации ВОЗ, 2016 г.), при сочетании обычной уротелиальной карциномы с редкими подтипами указывается доля каждого из компонентов (%);

степень злокачественности новообразования – для уротелиальной карциномы по двум системам:

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 2004/2006 г. – высокой (high grade) и низкой (low grade) степени злокачественности (при наличии гетерогенности новообразования степень злокачественности определяется по наиболее низкой степени дифференцировки с рекомендуемой точкой отсечения в 5 %);

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 1973 г. – G1, G2, G3;

для плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы: G1, G2, G3;

наличие и глубина инвазии (инвазия субэпителиальной ткани, инвазия мышечной оболочки, паранефральной/парауретеральной клетчатки и (или) клетчатки синуса, паренхимы почки, надпочечника (при наличии) и других рядом расположенных органов (тканей));

наличие или отсутствие лимфососудистой инвазии;

наличие карциномы in situ;

статус краев резекции – позитивный (негативный), в случае позитивного – макроскопический или микроскопический, локализация, для мочеточников – наличие в крае резекции инвазивной карциномы, карциномы in situ и (или) папиллярной уротелиальной карциномы high grade с указанием расстояния в мм от новообразования до ближайших краев резекции;

статус лимфоузлов: число исследованных и число пораженных, максимальный размер метастаза (мм), наличие экстракапсулярного распространения.

115. Внутриполостная химиотерапия и иммунотерапия:

однократная внутрипузырная инстиляция химиопрепарата в раннем послеоперационном периоде (2–10 дней) после нефруретерэктомии снижает риск внутрипузырного рецидива. Химиопрепараты и дозы аналогичны таковым при раке мочевого пузыря.

Для однократной инстиляции используются раствор доксорубина (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 50 мг в 50 мл дистиллированной воды или раствор гемцитабина¹² (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 2 г в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия, которые вводятся внутрипузырно на 1 ч.

¹² «off-label».

Медицинскими противопоказаниями к внутрипузырной инстиляции является подозрение на несостоятельность швов или перфорацию мочевого пузыря, или выраженное кровотечение, требующее перфузии мочевого пузыря.

После органосохраняющего лечения возможно проведение инстиляций вакциной БЦЖ почечной лоханки и мочеточника через нефростому или мочеточниковый катетер. Данный метод лечения необходимо проводить с осторожностью, избегая введения БЦЖ в чашечно-лоханочную систему под избыточным давлением.

При наличии новообразований в мочевом пузыре в случае их удаления для медицинской профилактики рецидивов и в случае рака in situ применяются внутрипузырные инстиляции химиопрепаратов и иммунопрепаратов. Схемы лечения аналогичны таковым при раке мочевого пузыря.

116. Системная лекарственная терапия:

полихимиотерапия применяется у пациентов местно-распространенным и метастатическим раком лоханки и мочеточника. Применяются схемы полихимиотерапии на основе цисплатина, используемые при лечении рака мочевого пузыря;

116.1. периоперационная химиотерапия:

адьювантная полихимиотерапия показана пациентам без отдаленных метастазов после радикального хирургического лечения с установленной стадией pT2-pT4 и (или)

pN1-pN3. Лечение начинается в течение 90 дней после оперативного вмешательства и состоит из 4-х курсов 3-недельной схемы GC (цисплатин+гемцитабин) – при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин. При клиренсе креатинина < 50 мл/мин показано проведение 4-х курсов химиотерапии по схеме GemCarbo (карбоплатин+гемцитабин).

При отсутствии медицинских противопоказаний у пациентов с местно-распространенным раком лоханки и мочеточника перед радикальной нефроуретерэктомией оправдано проведение неoadъювантной полихимиотерапии на основе цисплатина;

116.2. паллиативная химиотерапия:

у пациентов с метастатическим либо неоперабельным местно-распространенным уротелиальным раком верхних мочевых путей проводится паллиативная полихимиотерапия. Наиболее эффективными являются схемы на основе цисплатина: GC, MVAC, ddMVAC согласно пункту 117 настоящего клинического протокола. Последнюю схему предпочтительно использовать в качестве неoadъювантной химиотерапии. Проводится 4–6 курсов химиотерапии в зависимости от переносимости с контролем эффективности лечения каждые 2–3 курса. При отсутствии прогрессирования в течение 6 месяцев и более после окончания химиотерапии первой линии возможно повторное проведение химиотерапии по предшествующей схеме терапии.

Медицинские противопоказания к назначению цисплатина у пациентов с уротелиальным раком:

клиренс креатинина < 60 мл/мин;

статус по шкале ECOG ≥ 2 ;

потеря слуха grade ≥ 2 согласно критериям оценки нежелательных явлений от лечения (Common Terminology Criteria for Adverse Events, далее – CTCAE);

периферическая нейропатия CTCAE grade ≥ 2 ;

сердечная недостаточность по NYHA III и более.

В случае медицинских противопоказаний к лечению цисплатином предпочтительной схемой химиотерапии является GemCarbo.

У пациентов с медицинскими противопоказаниями к назначению цисплатина и показателем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунных клетках по данным иммуногистохимического исследования парафиновых блоков биопсии первичной опухоли или метастазов, выполненной в течение предыдущих 3 лет показано назначение иммунотерапии атезолизумабом.

Пациентам с сочетанием неблагоприятных факторов (клиренс креатинина < 60 мл/мин и статус по шкале ECOG ≥ 2), ECOG > 2 или клиренсом креатинина < 30 мл/мин противопоказаны все ЛП платины и им проводится симптоматическое лечение или монокимиотерапия таксанами, или гемцитабином, или терапия атезолизумабом (по решению врачебного консилиума).

При развитии прогрессирования уротелиального рака в течение 12 месяцев после окончания платиносодержащей адъювантной или неoadъювантной химиотерапии такие случаи считаются резистентными к ЛП платины и подлежат назначению терапии второй линии.

В качестве второй линии лечения после схем на основе цисплатина или карбоплатина используется монокимиотерапия таксанами или гемцитабином (если гемцитабин не использовался ранее в комбинации с ЛП платины). По решению врачебного консилиума рассматривается вопрос назначения иммунотерапии (атезолизумабом) во второй линии.

117. Схемы лекарственной терапии:

117.1. MVAC:

метотрексат (раствор для инъекций в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для инъекций 10 мг/мл, во флаконах 1 мл, 5 мл; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 10, 50, 1000 мг) 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

винбластин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг во флаконах) 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

доксорубицин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с регидратацией и постгидратацией.

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

117.2. дозоинтенсивный MVAC (ddMVAC):

метотрексат (раствор для инъекций в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для инъекций 10 мг/мл, во флаконах 1 мл, 5 мл; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 10, 50, 1000 мг) 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день;

винбластин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг во флаконах) 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й день;

доксорубицин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин во 2-й день с регидратацией и постгидратацией;

Г-КСФ – филграстим (раствор для инъекций 300 мкг/мл (30 млн МЕ/мл) во флаконах 1 мл) 5 мкг/кг п/к 4–10-й дни с ежедневным контролем количества лейкоцитов по данным общего анализа крови и решением о необходимости продолжения/прекращения введения Г-КСФ.

Химиопрепараты вводятся при уровне лейкоцитов $>2,5 \times 10^9$ и тромбоцитов $>100 \times 10^{12}$. Повторные курсы каждые 14 дней;

117.3. GC (4-недельная):

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м² в 1 день;

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни;

повторные курсы каждые 28 дней;

117.4. GC (3-недельная):

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² в 1 день (карбоплатин при клиренсе креатинина <50 мл/мин);

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² в 1, 8 дни;

повторные курсы каждые 21 день;

117.5. GemCarbo:

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² внутривенно в течение 30 минут в 1-й и 8-й дни;

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл) AUC 4,5, расчет дозы по формуле Calvert:

$4,5 \times (\text{клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault}^{13} + 25)$ внутривенная инфузия в течение 60 мин в 1-й день;

повторные курсы через 4 недели;

¹³ Максимальная доза карбоплатина для целевого значения AUC=4,5 не должна превышать 675 мг.

117.6. монокимиотерапия:

доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1, 1,5, 4, 6 мл) 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели;

паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 5 мл, 16,7 мл) 175 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели;

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах 50 мл) 1200 мг/м² внутривенно 1 раз в 3–4 недели;

117.7. иммунотерапия атезолизумабом:

атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконах) 1200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели.

118. Лучевая терапия:

как дополнительный метод адъювантной терапии проводится при наличии субклинических и микроскопических признаков остаточной опухоли в режиме: РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр. При большем распространении (множественное поражение лимфоузлов или наличие позитивного края) может применяться буст в СОД 5–10 Гр.

В зону облучения включается: ложе почки, ложе мочеточника до стенки мочевого пузыря, ипсилатеральный треугольник мочевого пузыря. В зону облучения также должны включаться ипсилатеральные паракаважные и парааортальные лимфоузлы.

В случае нерезектабельного опухолевого процесса или большого объема остаточной опухоли возможно проведение курса лучевой терапии в СОД 45–60 Гр на зону поражения с учетом толерантных доз нормальных тканей и критических органов.

ГЛАВА 23

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА

119. Медицинское наблюдение пациентов после проведенного лечения по поводу рака почечной лоханки и мочеточника проводится пожизненно.

120. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями почечной лоханки и мочеточника после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)):

120.1. новообразования верхних мочевых путей без мышечной инвазии (Ta-T1):

цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза) – через 3 месяца, затем ежегодно;

рентгенография ОГК, КТ (МРТ) и ОСГ по медицинским показаниям;

120.2. мышечно-инвазивные новообразования (T ≥ 2):

цистоскопия – через 3 месяца, затем ежегодно;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза) – через 3 месяца, затем ежегодно;

рентгенография ОГК или КТ ОГК каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно;

УЗИ ОБП, ОМТ или КТ (МРТ) ОБП, ОМТ предпочтительно с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно;

ОСГ – при наличии медицинских показаний;

120.3. Органосохраняющее лечение при злокачественных новообразованиях с низким риском:

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза) – через 3 месяца, затем ежегодно;

КТ-урография (предпочтительно) или экскреторная урография через 3, 6 месяцев, затем ежегодно;

цистоскопия, уретероскопия через 3, 12 месяцев, затем ежегодно.

ГЛАВА 24

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

121. Классификация рака мочевого пузыря TNM (9-е издание, 2025 г.):
классификация применима для карцином. Папиллома исключается. Должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания.

Процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация и эндоскопия;

категория N – физикальное исследование и визуализация;

категория M – физикальное исследование, визуализация.

Регионарные лимфоузлы:

регионарными лимфоузлами являются узлы малого таза, которые в основном располагаются ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на классификацию N;

121.1. клиническая классификация TNM:

T – первичное злокачественное новообразование.

Для определения множественных новообразований к категории T добавляется индекс m. Для определения сочетания рака *in situ* с любой категорией T добавляется аббревиатура *is*;

TX – недостаточно данных для оценки первичного новообразования;

T0 – признаки первичного новообразования отсутствуют;

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома;

Tis – карцинома *in situ* («плоское новообразование»);

T1 – новообразование распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – новообразование распространяется на мышцы (*m. detrusor*);

T2a – новообразование распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина);

T2b – новообразование распространяется на глубокую мышцу (наружная половина);

T3 – новообразование распространяется на околопузырные ткани;

T3a – микроскопически;

T3b – макроскопически (экстравезикальная масса);

T4 – новообразование распространяется на следующие структуры: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку;

T4a – новообразование распространяется на строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку или влагалище;

T4b – новообразование распространяется на стенки таза или брюшную стенку;

N – регионарные лимфоузлы:

NX – состояние лимфоузлов невозможно оценить;

N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются;

N1 – метастаз в одном лимфоузле малого таза (гипогастральном, obturatorном, наружном подвздошном или пресакральном);

N2 – метастазы во множественных лимфоузлах малого таза (гипогастральных, obturatorных, наружных подвздошных или пресакральных);

N3 – метастаз(ы) в общем подвздошном лимфоузле(ах);

M – отдаленные метастазы:

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в нерегионарные лимфоузлы;

M1b – другие отдаленные метастазы;

121.2. патологическая классификация pTNM:

категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pM1 означает наличие микроскопически подтвержденных отдаленных метастазов. Категорий pM0 и pMX не существует.

122. Резюме по стадированию рака мочевого пузыря представлено в приложении 38.

123. Группировка по стадиям при раке мочевого пузыря представлена в приложении 39.

124. Прогностические факторы прогрессирования в инвазивное заболевание рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (Ta, T1, Tis) представлены в приложении 40.

125. Прогностические факторы риска метастазов и выживаемости при инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря и (или) с регионарными метастазами (T2-4N0-1) представлены в приложении 41.

126. Гистологическая классификация злокачественных новообразований мочевого пузыря (ВОЗ, 2022 г.) представлена в приложении 42.

ГЛАВА 25

ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

127. Обязательные диагностические мероприятия:

медицинский осмотр с ПРИ;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, билирубин, глюкоза, АСТ, АЛТ, электролиты (K, Ca, Na, Cl);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ – перед проведением хирургического лечения;

определение антител к бледной трепонеме в сыворотке крови – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на ВИЧ – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит В – перед проведением хирургического лечения;

исследование крови на вирусный гепатит С – перед проведением хирургического лечения;

определение группы крови по системе АВ0 и Резус – перед проведением хирургического лечения;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам – перед проведением хирургического лечения;

ЭКГ – перед проведением хирургического лечения;

УЗИ ОБП;

УЗИ ОМТ;

рентгенография ОГК;

цистоскопия (амбулаторно) или УЗИ мочевого пузыря (если новообразование визуализируется при неинвазивных исследованиях (УЗИ, КТ, МРТ) цистоскопию целесообразно выполнять на заключительном этапе и совмещать с удалением новообразования (ТУР) при резектабельности последней);

уретроцистоскопия под анестезией и ТУР мочевого пузыря с биопсией новообразования и подозрительных участков слизистой, бимануальная пальпация. При мышечно-инвазивных новообразованиях резецируется основная масса или часть новообразования с участком мышечной ткани. В случае планирования радикальной цистэктомии выполняется биопсия простатического отдела уретры. Стадия заболевания

устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны и мышечного слоя) с учетом результатов цистоскопии, бимануального и рентгенологического исследований.

Алгоритм диагностики новообразований мочевого пузыря представлен в приложении 43.

128. Дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

цитологическое исследование мочи (при подозрении на карциному *in situ*);

экскреторная урография с нисходящей цистографией;

КТ ОГК (при подозрении на мышечно-инвазивное новообразование);

КТ (МРТ) ОБП, ОМТ с экскреторной КТ-урографией (при мышечно-инвазивном новообразовании или сопутствующем новообразовании верхних мочевых путей);

МРТ ОМТ в мультипараметрическом режиме с контрастным усилением на аппаратах 1,5–3 Тл при умеренном наполнении мочевого пузыря (для оценки инвазии опухоли в мышечную стенку мочевого пузыря);

уретеропиелоскопия с биопсией (при подозрении на сопутствующее новообразование верхних мочевых путей);

ФГДС (перед выполнением радикальной цистэктомии);

ОСГ;

18F-ФДГ–ПЭТ/КТ.

По результатам цитологического исследования мочи (при подозрении на карциному *in situ*) оформляется заключение в соответствии с Парижской системой отчета цитопатологии мочевого тракта, 2016 г. с присвоением исследуемому материалу соответствующей категории¹⁴.

¹⁴ Категория 1 – недиагностический материал (плохое качество материала); категория 2 – отрицательный в отношении уротелиальной карциномы high grade (NHGUC); категория 3 – клетки уротелия с атипией (AUC); категория 4 – подозрение на уротелиальную карциному high grade (SHGUC); категория 5 – уротелиальная карцинома, low grade (LGUC); категория 6 – уротелиальная карцинома, high grade (HGUC).

ГЛАВА 26

ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ МЫШЕЧНОЙ ИНВАЗИИ (СТАДИИ TIS, TA И T1)

129. При лечении рака мочевого пузыря без мышечной инвазии преимущественно используется органосохраняющая тактика (ТУР мочевого пузыря с внутривезикулярной терапией или без нее).

Адьювантные методы воздействия, из которых наиболее эффективным является внутривезикулярное использование вакцины БЦЖ, должны применяться при наличии неблагоприятных факторов риска: высокая степень злокачественности (high-grade), рецидивные, множественные новообразования, размер новообразования >5 см, нерадикальные оперативные вмешательства (в краях отсечения очага опухолевого роста), наличие карциномы *in situ* (далее – CIS).

Общие принципы лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии представлены в приложении 44.

130. Хирургическое лечение рака мочевого пузыря без мышечной инвазии:

проведение органосохраняющих операций возможно с использованием ТУР или открытой резекции мочевого пузыря;

130.1. ТУР мочевого пузыря:

является основным методом хирургического лечения неинвазивных новообразований мочевого пузыря, а также ТУР одновременно является и диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму, стадию заболевания, а также прогностические факторы (количество новообразований, их размеры, наличие сопутствующих плоских изменений уротелия).

Проведение ТУР предусматривает удаление новообразования в пределах здоровых тканей по частям или единым блоком. Для облегчения патоморфологического

стадирования целесообразно фракционное удаление новообразований мочевого пузыря: сначала удаляется экзофитная часть новообразования, затем основание с участками подлежащего мышечного слоя мочевого пузыря, при возможности отдельно срезаются периферические края резекции, и выполняется биопсия дна резекционной раны. Все фракции удаленного материала сдаются отдельно для морфологического исследования.

При наличии участков измененной слизистой, подозрительных на наличие предопухолевой патологии, выполняется их биопсия.

При расположении новообразования в области треугольника Льюиса, подозрении или наличии сопутствующей CIS и множественных новообразованиях выполняется биопсия простатического отдела уретры;

130.2. открытая резекция мочевого пузыря:

может выполняться при больших четко ограниченных неинвазивных новообразованиях и невозможности выполнить ТУР.

131. Морфологическое исследование и заключение по препарату ТУР должно включать следующую информацию:

гистологический тип новообразования (согласно классификации ВОЗ, 2022 г.), при сочетании обычной уротелиальной карциномы с редкими подтипами указывается доля каждого из компонентов (%);

степень злокачественности новообразования – для уротелиальной карциномы по двум системам:

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 2004/2006 г. – высокой (high grade) и низкой (low grade) степени злокачественности (при наличии гетерогенности новообразования степень злокачественности определяется по наиболее низкой степени дифференцировки с рекомендуемой точкой отсечения в 5 %);

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 1973 г. – G1, G2, G3;

для плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы: G1, G2, G3;

наличие или отсутствие ткани мышечной оболочки/детрузора;

наличие и глубина инвазии (инвазия собственной пластинки слизистой – ограниченная или распространенная, инвазия детрузора);

наличие CIS;

наличие или отсутствие лимфососудистой инвазии;

наличие сопутствующей неопухолевой патологии.

132. Однократная ранняя инстиляция химиопрепарата после ТУР:

однократная ранняя (в течение 2–6 часов после ТУР) инстиляция химиопрепарата препятствует имплантации опухолевых клеток после оперативного вмешательства и снижает частоту рецидивов у пациентов с благоприятным и, частично, промежуточным риском рецидива. Однократная инстиляция химиопрепарата показана пациентам с первичными новообразованиями предположительно из группы низкого риска, а также мелкими папиллярными рецидивами (предположительно Ta low grade / G1) с частотой рецидивирования реже 1 раза в год.

Для однократной инстиляции используется: раствор 50 мг доксорубина (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) в 50 мл дистиллированной воды или раствор гемцитабина¹⁵ (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 2 г в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия, который вводится внутривезикулярно на 1 ч в течение первых 2–6 часов после ТУР.

Медицинскими противопоказаниями к внутривезикулярной инстиляции является подозрение на перфорацию мочевого пузыря во время ТУР или выраженное кровотечение, требующее перфузии мочевого пузыря.

133. Ранняя повторная ТУР мочевого пузыря (далее – реТУР):

в связи с высокой частотой обнаружения остаточного новообразования после выполнения «радикальной» ТУР и риском ошибочного стадирования в результате

нераспознавания мышечной инвазии целесообразно выполнять реТУР через 2–6 недель после первичной ТУР для выявления остаточного новообразования, уточненного стадирования и отбора пациентов для ранней цистэктомии.

Медицинскими показаниями к реТУР у пациентов с раком мочевого пузыря без мышечной инвазии, служат нерадикальные первичные оперативные вмешательства, низкая степень дифференцировки (high grade), новообразования с неблагоприятным прогнозом или подозрением на наличие остаточного рака. При наличии высокого риска остаточного новообразования у пациентов с опухолями low grade показано выполнение цистоскопии. РеТУР в таких случаях целесообразно выполнять при наличии визуализируемого новообразования в мочевом пузыре. При отсутствии цистоскопических данных за новообразование выполнение реТУР не обязательно.

134. Внутрипузырная химиотерапия:

внутрипузырная химиотерапия и иммунотерапия могут применяться в сочетании с хирургическим лечением для медицинской профилактики рецидивов после оперативного вмешательства. Для внутрипузырного введения используются гемцитабин¹⁵, доксорубин.

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

гемцитабин¹⁵ (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 2000 мг в 100 мл физиологического раствора внутрипузырно на 1–2 ч еженедельно в течение 6–8 недель;

доксорубин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно на 1–2 ч еженедельно в течение 6–8 недель.

Далее ЛП в зависимости от конкретной клинической ситуации могут вводиться вводятся в тех же дозах 1 раз в месяц в течение 6–12 месяцев.

¹⁵ «off label».

135. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ:

135.1. медицинские показания к внутрипузырному введению БЦЖ:

промежуточный или высокий риск рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии;

неэффективность внутрипузырной химиотерапии.

В отличие от химиотерапии, иммунотерапия БЦЖ кроме снижения частоты рецидивов может приводить к снижению частоты прогрессирования злокачественных новообразований. Длительная поддерживающая терапия в течение 1–3 лет улучшает результаты лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом и показана при низкой степени дифференцировки новообразования и CIS;

135.2. методика внутрипузырной терапии БЦЖ:

внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводят по следующей методике: вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения 25 мг во флаконах) 100–125 мг разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и после атравматичной катетеризации мягким катетером вводят в мочевой пузырь на 1–2 часа. Системное использование антибиотиков или чрезмерное использование смазок для смазки катетера при проведении инстилляции нецелесообразно. Лечение вакциной БЦЖ начинается не ранее, чем через 2–3 недели после ТУР. Индукционный курс состоит из 6 еженедельных инстилляций. После окончания индукционного курса назначаются поддерживающие инстилляции вакцины БЦЖ. При необходимости курс лечения можно повторить;

135.3. медицинские противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ:

ранний период (2–3 недели) после оперативного вмешательства на мочевом пузыре (ТУР, резекция мочевого пузыря);

активный туберкулез (необходимо исключить при резко положительной кожной реакции на пробу Манту);

клинически выраженная инфекция мочевых путей, макроскопическая гематурия или фебрильная инфекция (лечение должно быть отложено до купирования данной патологии);

травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются медицинскими противопоказаниями для инстилляций БЦЖ в данный день;

аллергические или тяжелые нежелательные реакции на предыдущее использование БЦЖ.

Лейкоцитурия, микрогематурия, бессимптомная бактериурия не являются медицинским противопоказанием к БЦЖ-терапии, антибактериальная медицинская профилактика в таких случаях не показана.

Относительные медицинские противопоказания: иммунодефицитные состояния (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование; противоопухолевая или иммуносупрессивная терапия);

135.4. осложнения внутрипузырной терапии БЦЖ:

при проведении внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ могут отмечаться как местные, так и общие реакции:

легкие (встречаются в 90 % случаев): лихорадка $<38,5^{\circ}$ и <48 ч, слабый или умеренный цистит <48 ч;

умеренные (встречаются в 3 % случаев): более длительная или высокая лихорадка, выраженный или более длительный цистит;

тяжелые (встречаются в 1–2 % случаев): аллергические реакции, инфекции мочеполовых органов (простатит, эпидидимит, орхит, пиелонефрит);

очень тяжелые (встречаются в до 0,5 % случаев): гепатит, сепсис;

135.5. принципы лечения осложнений внутрипузырной терапии БЦЖ:

легкие: специфического лечения не требуется. Для облегчения симптомов могут использоваться нестероидные противовоспалительные ЛП. Курс иммунотерапии продолжается;

умеренные и тяжелые: терапия БЦЖ прерывается до купирования симптомов. Выполняется посев мочи, назначается эмпирическая антибактериальная терапия (ципрофлоксацин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг) 500 мг х 2 р/сутки). При неэффективности эмпирической терапии назначается изониазид (таблетки 300 мг) 300 мг/сутки до купирования симптомов, но не менее 15 дней. Вопрос о продолжении БЦЖ решается в индивидуальном порядке с учетом прогноза по основанному заболеванию;

очень тяжелые: требуется интенсивная терапия в стационарных условиях – изониазид (таблетки 300 мг) 300 мг/сутки, рифампицин (капсулы 150 мг) 600 мг/сутки, преднизолон (раствор для инъекций 30 мг/мл в ампулах 1 мл; таблетки 5 мг) 40 мг/сутки до купирования сепсиса с последующим снижением дозы. Лечение изониазидом и рифампицином продолжают в тех же дозах в течение 3–6 месяцев. Дальнейшее проведение терапии БЦЖ противопоказано;

135.6. схемы внутрипузырной иммунотерапии с использованием БЦЖ:

индукционный курс:

вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения 25 мг во флаконах) 100–120 мг в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутрипузырно на 1–2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР;

смесь вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения 25 мг во флаконах) 100–120 мг и 6 млн ЕД интерферона-альфа2b (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 3 000 000 МЕ во флаконах) в 50 мл изотонического

раствора хлорида натрия, внутривузырно на 2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2–3 недели после ТУР;

поддерживающая терапия (после завершения индукционного курса):

вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (лиофилизат для приготовления суспензии для внутривузырного введения 25 мг во флаконах) 100–120 мг в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутривузырно на 1–2 часа, 1 раз в 4 недели до 1 года от начала иммунотерапии;

по три еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (лиофилизат для приготовления суспензии для внутривузырного введения 25 мг во флаконах) 100–120 мг в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутривузырно на 1–2 часа через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес. от начала иммунотерапии (схема SWOG);

135.7. правила хранения и транспортировки вакцины БЦЖ:

ЛП необходимо хранить при температуре + 2–8 °С. Транспортировка возможна всеми видами транспорта, при температуре + 2–8 °С в термоконтейнере.

136. Тактика при неэффективности БЦЖ-терапии:

необходимо разделять понятия БЦЖ-рефрактерного новообразования, рецидива после БЦЖ-терапии и отсутствия ответа на БЦЖ-терапию. Любой случай выявления мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря во время медицинского наблюдения является критерием неэффективности БЦЖ-терапии.

Категории неэффективности внутривузырной БЦЖ-терапии при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии представлены в приложении 45.

У пациентов с отсутствием ответа на БЦЖ-терапию методом выбора является радикальная цистэктомия. У пациентов с рецидивами low grade на фоне или после БЦЖ-терапии, а также поздними рецидивами новообразования high grade / G3 (>6 месяцев для T1/Ta и >12 месяцев для CIS) возможно назначение повторного курса БЦЖ либо выполнение радикальной цистэктомии с учетом индивидуальной ситуации.

ГЛАВА 27

ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

137. Общие принципы лечения:

при первичном обращении мышечно-инвазивный рак выявляется у 50 % пациентов с раком мочевого пузыря, причем у 20–70 % (в зависимости от стадии и степени злокачественности) из них уже имеются регионарные, а у 10–15 % – отдаленные метастазы.

Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является неoadъювантная химиотерапия с последующей радикальной цистэктомией. У отдельных пациентов может использоваться органосохраняющая тактика, включающая комбинацию из ТУР/резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и лучевой терапии (комплексное лечение). Изолированное применение вышеуказанных методов возможно только у пожилых ослабленных пациентов с медицинскими противопоказаниями к комбинированной терапии.

138. Радикальная цистэктомия:

основным оперативным вмешательством при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Оперативное вмешательство включает удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой у мужчин – предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1–2 см проксимальной уретры; у женщин – матки с придатками, передней стенки влагалища и уретры.

Во всех случаях выполняется тазовая лимфодиссекция. Лимфодиссекция при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря включает удаление наружных подвздошных, внутренних подвздошных, запирательных, пресакральных, а также общих подвздошных лимфоузлов.

139. Отведение мочи:

методы отведения мочи после цистэктомии можно разделить на основные три группы:

отведение мочи на кожу без создания механизмов, удерживающих мочу (неконтинентные) – уретерокутанеостомия, операция Брикера;

отведение мочи на кожу с созданием механизмов, удерживающих мочу (континентный, «сухая стома») – операция Кока, резервуар Индиана (Indiana-pouch), и другие;

ортотопическая реконструкция мочевого пузыря – илеоцистопластика по Hautmann, илеоцистопластика по Studer;

139.1. накожные неконтинентные методы отведения мочи:

наиболее простой метод отведения мочи после удаления мочевого пузыря – на кожу (уретерокутанеостомия, нефростомия и другие). Эти методы используются у ослабленных пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, при расширении верхних мочевых путей или как первый этап при удалении мочевого пузыря для временного отведения мочи перед последующим созданием искусственного мочевого пузыря, а также у неоперабельных пациентов как паллиативное оперативное вмешательство.

Оптимальным методом отведения мочи в изолированный сегмент тонкой кишки является операция Брикера, при которой один конец тонкой кишки в виде стомы выведен на кожу. При этом мочеточники анастомозируются с сегментом кишки, а сама кишка является своего рода проводником для мочи (Ileum Conduit). Моча при этом методе отведения выделяется на кожу постоянно. Для сбора мочи при ее отведении по методу Брикера необходимо использование специальных клеящихся мочеприемников;

139.2. ортотопическая реконструкция мочевого пузыря:

оптимальным вариантом отведения мочи является создание искусственного «мочевого пузыря» из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания.

Медицинскими показаниями к оперативному вмешательству являются:

возможность выполнения радикальной цистэктомии; удовлетворительная функция почек (креатинин <150 мкмоль/л); отсутствие метастазов (N0M0);

отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры.

Из хирургических методик наибольшее распространение получили методики Studer и Hautmann;

139.3. гетеротопический катетеризируемый резервуар («сухая стома»):

выполнение ортотопической реконструкции мочевого пузыря невозможно у пациентов с опухолевым поражением мочеиспускательного канала. Для данной категории пациентов используется оперативное вмешательство формирования гетеротопического континентного резервуара. Наиболее известным оперативным вмешательством данного типа является методика формирования резервуара Кокка, возможно применение и других методик.

140. Морфологическое исследование и заключение по препарату после резекции мочевого пузыря, дивертикулэктомии или радикальной цистэктомии должно включать следующую информацию:

гистологический тип новообразования (согласно классификации ВОЗ, 2022 г.), при сочетании обычной уротелиальной карциномы с редкими подтипами указывается доля каждого из компонентов (%);

степень злокачественности новообразования – для уротелиальной карциномы по двум системам:

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 2004/2006 г. – высокой (high grade) и низкой (low grade) степени злокачественности (при наличии гетерогенности новообразования степень злокачественности определяется по наиболее низкой степени дифференцировки с рекомендуемой точкой отсечения в 5 %);

грейдование по гистологической классификации ВОЗ 1973 г. – G1, G2, G3;

наличие и глубина инвазии (инвазия собственной пластинки слизистой ограниченная или распространенная, инвазия детрузора, паравезикальной клетчатки, рядом расположенных органов);

наличие или отсутствие лимфососудистой инвазии;

наличие CIS;

статус краев резекции – позитивный (негативный), в случае позитивного – макроскопический или микроскопический, локализация, для мочеоточников и уретры – наличие в крае резекции CIS и (или) папиллярной уротелиальной карциномы high grade;

статус лимфоузлов: число исследованных и число пораженных, максимальный размер метастаза (в мм).

При проведении неоадьювантной химиотерапии необходима оценка степени регрессии новообразования (Tumor regression grade, 2014 г., далее – TRG):

TRG1 – полный ответ;

TRG2 – частичный ответ (новообразование занимает < 50 % полей фиброза);

TRG3 – отсутствие ответа (новообразование занимает ≥ 50 % полей фиброза).

141. Неоадьювантная и адьювантная полихимиотерапия:

неоадьювантная полихимиотерапия на основе цисплатина увеличивает общую 5-летнюю выживаемость на 5–8 %, поэтому она показана всем пациентам с мышечно-инвазивным уротелиальным (или его вариантами) раком мочевого пузыря с отсутствием медицинских противопоказаний к цисплатину и отсутствием срочных медицинских показаний к цистэктомии. Проводится 3–4 курса химиотерапии по схеме GC, ddMVAC или MVAC. Неоадьювантная химиотерапия на основе карбоплатина не используется.

Для выявления когорты пациентов резистентных к неоадьювантной полихимиотерапии возможно использование определения мутационного статуса опухоли (секвенирование ДНК, выделенной из опухолевой ткани пациентов). При наличии мутаций хотя бы в одном из генов KMT2D, KMT2C, KMT2A, TSC1, TSC2, ARID1B, TRRAP предполагается низкая вероятность ответа на неоадьювантную полихимиотерапию. Таким пациентам целесообразно выполнение радикальной цистэктомии без проведения неоадьювантной цисплатин-содержащей полихимиотерапии.

Пациентам после радикальной цистэктомии с pT3-4 и (или) pN+, не получавшим неоадьювантную химиотерапию, показано проведение адьювантной полихимиотерапии на основе цисплатина (3–4 курса GC или MVAC).

142. Органосохраняющее комплексное лечение:

у отдельных пациентов может использоваться мультимодальная органосохраняющая терапия, включающая комбинацию из ТУР в максимально полном объеме или резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и лучевой терапии.

Органосохраняющее комплексное лечение возможно при соблюдении следующих условий:

небольшие одиночные неосложненные мышечно-инвазивные (сT2-T4a) новообразования;

приоритет пациента в отношении сохранения мочевого пузыря;

отсутствие метастазов в лимфоузлах;

отсутствие гидронефроза;

отсутствие сопутствующей CIS;

адекватная функция мочевого пузыря;

возможность выполнения макроскопически полной ТУР мочевого пузыря.

При одиночных новообразованиях в клинической стадии T2 локализующихся в зонах доступных для открытой резекции с обеспечением достаточных (2 см) краев резекции от видимого новообразования может выполняться открытая резекция мочевого пузыря с предварительным проведением неоадьювантной полихимиотерапии на основе цисплатина. Резекция мочевого пузыря должна быть произведена на всю глубину, включая удаление прилежащей части перивезикального жира, с гистологическим исследованием краев резекционной раны. Оперативное вмешательство сочетается с тазовой лимфодиссекцией. Если при гистологическом исследовании в краях

резекционной раны выявляются опухолевые клетки (R1), выполняется радикальная цистэктомия. При вовлечении в процесс устья мочеточника после резекции мочевого пузыря и удаления новообразования производится УНЦА.

После ТУР проводится 3–4 курса полихимиотерапии на основе цисплатина (GC, MVAC) или химиолучевое лечение. Последнее включает дистанционную лучевую терапию в традиционном режиме: РОД 2 Гр до СОД 64–66 Гр или РОД 2,75 Гр до СОД 55 Гр на фоне химиотерапии цисплатином. Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) вводится в дозе 25 мг/м² внутривенно в течение 60 минут в 1, 2, 3, 4, 5-й и 36, 37, 38, 39, 40-й дни одновременно с лучевой терапией. Альтернативным методом является проведение дистанционной лучевой терапии РОД 2 Гр СОД 40–45 Гр на малый таз, 50–54 Гр на мочевой пузырь и 60–66 Гр на опухоль на фоне введения гемцитабина в дозе 27 мг/м² два раза в неделю. Оценка эффективности лечения проводится при помощи контрольной ТУР мочевого пузыря. При неполной резорбции или продолжении роста новообразования выполняется цистэктомия.

143. Органосохраняющие оперативные вмешательства:

ТУР или открытая резекция мочевого пузыря как единственный метод лечения могут использоваться в отдельных клинических ситуациях при:

- отказе пациента от радикальной цистэктомии;
- наличии медицинских противопоказаний к радикальной цистэктомии;
- наличии медицинских противопоказаний к мультимодальному лечению.

144. Дистанционная лучевая терапия:

при лечении рака мочевого пузыря лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения и как составная часть комбинированного и комплексного лечения. При медицинских противопоказаниях к радикальной оперативному лечению, отказе от хирургического лечения, отказе или непереносимости мультимодального лечения проводится дистанционная лучевая терапия по радикальной программе. Для проведения лучевой терапии обязательно гистологическое подтверждение диагноза. Прогностическими факторами успеха лучевой терапии являются размер новообразования, наличие уретерогидронефроза и полнота предыдущей ТУР.

Лучевая терапия по радикальной программе осуществляется с помощью тормозного излучения линейного ускорителя (6–23 МэВ) или гамма-терапии (1,25 МэВ) в традиционном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 64–66 Гр) в течение 6–6,5 недель (ритм облучения – 5 раз в неделю). При возможности облучение сочетают с системным введением химиопрепаратов (цисплатин, флуороурацил, гемцитабин). Альтернативным режимом облучения является умеренное гипофракционирование (СОД 55 Гр за 20 фракций).

Лучевая терапия состоит из двух фаз. Первая фаза включает облучение всего мочевого пузыря и визуализируемого новообразования с или без регионарных тазовых лимфоузлов до СОД 40–45 Гр с использованием обычного фракционирования. Решение об облучении клинически непораженных регионарных лимфоузлов проводится с учетом состояния пациента. По завершению первой фазы облучение продолжается без перерыва на весь мочевой пузырь или визуализируемое новообразование до СОД 64–66 Гр. При наличии метастатически пораженных лимфоузлов подводится СОД 54–60 Гр на зоны поражения.

Использование лучевой терапии после оперативных вмешательств без создания ортотопических резервуаров показано при нерадикальных оперативных вмешательствах (R1–R2). В объем облучения включают зоны локализации остаточного новообразования, а также могут включать ложе мочевого пузыря и зону регионарных лимфоузлов с подведением СОД 45–50 Гр, буст на зоны опухолевого поражения составляет СОД 60–66 Гр.

Медицинскими показаниями для паллиативной лучевой терапии является стадия T4b, выраженные симптомы со стороны первичного очага (макрогематурия, боли) или

метастазов. Используются меньшие СОД (30–40 Гр) с РОД в 2–3 Гр. Плохое общее состояние (индекс Karnofsky ниже 50 %) и значительное уменьшение емкости мочевого пузыря – медицинские противопоказания к паллиативной лучевой терапии.

Медицинские 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 цистостомы, обострение цистита и (или) пиелонефрита.

Предлучевая подготовка осуществляется на КТ/МРТ и рентгенсимуляторах в условиях 3D планирования. Предлучевая подготовка предусматривает положение пациента на спине (при необходимости использование фиксирующих устройств); пустой мочевой пузырь; катетеризацию мочевого пузыря катетером Фолея с введением 25–30 мл контрастного вещества в мочевой пузырь и 15 мл в баллон; обязательное контрастирование прямой кишки (при планировании облучения с боковых полей).

Объемы планирования облучения:

макроскопический объем новообразования – макроскопическое новообразование, визуализируемая при КТ/МРТ/цистоскопии;

клинический объем мишени таза – макроскопический объем новообразования + весь мочевой пузырь + лимфоузлы (запирательные, наружные и внутренние подвздошные), проксимальная часть уретры, простата и простатическая часть уретры у мужчин;

RTV: клинический объем мишени + на 1,5–2,0 и 2–3 см выше (возможно уменьшить до 1 и 1,5–2,0 см в случае предварительного использования маркеров и лучевой терапии под визуальным контролем).

Объемы для буста: весь мочевой пузырь или его часть. Клинический объем мишени: макроскопический объем новообразования + 0,5 см. Планируемый объем мишени: клинический объем мишени + 1,5 см. Использование лучевой терапии с модулированной интенсивностью спорно. При ее назначении следует рассмотреть возможность лучевой терапии под визуальным контролем. Стандарт RTV: 90 %-я изодоза включает мочевой пузырь и 1,5–2 см за его пределами.

Ограничение по дозам облучения: 50 Гр на весь мочевой пузырь – 5–10 % отсроченных эффектов 3–4-й степени; 60 Гр на весь мочевой пузырь – 10–40 % отсроченных эффектов 3–4 степени; 60 Гр на более 1/3 пузыря – 5–10 % отсроченных эффектов, при 70 Гр – 20 %; уретра – максимальная доза <70 Гр ассоциирована с риском стриктуры <5 %; толерантная доза на тонкую кишку (5 % отсроченных эффектов 3–4-й степени за 5 лет) – не более 40 Гр.

145. Паллиативная терапия:

при обструкции верхних мочевых путей выполняется нефростомия (предпочтительно пункционная). У отдельных пациентов выполняется отведение мочи в форме уретерокутанеостомии или операции Брикера. При выраженном кровотечении и (или) боли может проводиться паллиативная дистанционная лучевая терапия или цистэктомия.

146. Лечение метастатического рака мочевого пузыря:

при метастатическом раке мочевого пузыря используется системная химиотерапия. У отдельных пациентов с ограниченным метастатическим поражением одной анатомической области (лимфоузлов или легких) и хорошим объективным ответом на системную химиотерапию возможно удаление метастазов в сочетании с местным лечением первичного новообразования или без него (при развитии метастазов).

Проведение цисплатин-содержащей химиотерапии сопровождается регрессией новообразования у 40–70 % пациентов и является более предпочтительным схемам химиотерапии на основе карбоплатина. Схемами первой линии химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря являются GC, MVAC и ddMVAC. Схему ddMVAC предпочтительно использовать в качестве неoadъювантной химиотерапии. Проводится 4–6 курсов химиотерапии в зависимости от переносимости с контролем эффективности лечения каждые 2–3 курса. При отсутствии прогрессирования в течение

6 месяцев и более после окончания химиотерапии первой линии возможно повторное проведение химиотерапии по прежней схеме.

Медицинскими противопоказаниями к цисплатин-содержащей химиотерапии являются:

- клиренс креатинина <60 мл/мин;
- статус по шкале ECOG ≥ 2 ;
- потеря слуха grade ≥ 2 согласно критериям CTCAE;
- периферическая нейропатия CTCAE grade ≥ 2 ;
- сердечная недостаточность по NYHA III и более.

В случае наличия медицинских противопоказаний к цисплатин-содержащей химиотерапии показано проведение химиотерапии на основе карбоплатина (GemCarbo).

У пациентов с медицинскими противопоказаниями к цисплатин-содержащей химиотерапии и показателем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунных клетках по данным иммуногистохимического исследования парафиновых блоков биопсии первичной опухоли или метастазов, выполненной в течение предыдущих 3 лет, показано назначение иммунотерапии атезолизумабом.

Пациентам с сочетанием неблагоприятных факторов (клиренс креатинина <60 мл/мин и статус по шкале ECOG ≥ 2) или клиренсом креатинина <30 мл/мин противопоказаны все ЛП платины и им проводится симптоматическое лечение или монокимиотерапия таксанами, или гемцитабином, или атезолизумабом (по решению врачебного консилиума).

При развитии прогрессирования уротелиального рака в течение 12 месяцев после окончания платиносодержащей адъювантной или неoadъювантной химиотерапии такие случаи считаются резистентными к ЛП платины и подлежат назначению терапии второй линии.

В качестве второй линии лечения после схем на основе цисплатина/карбоплатина используется монокимиотерапия таксанами или гемцитабином (если не использовались ранее в комбинации с препаратами платины). По решению врачебного консилиума рассматривается вопрос назначения иммунотерапии (атезолизумабом) во второй линии.

Пациентам с костными метастазами показано введение бисфосфонатов (золедроновой кислоты).

147. Схемы лекарственной терапии:

147.1. GC (4-недельная):

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с регидратацией и постгидратацией в 1 день;

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 30 минут в 1, 8, 15 дни;

повторные курсы каждые 28 дней;

147.2. GC (3-недельная):

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с регидратацией и постгидратацией в 1 день;

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 30 минут в 1, 8 дни;

повторные курсы каждые 21 день;

147.3. MVAC:

метотрексат (раствор для инъекций в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для инъекций 10 мг/мл,

во флаконах 1 мл, 5 мл; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 10, 50, 1000 мг) 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

винбластин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг во флаконах) 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

доксорубицин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 30 мг/м² внутривенно капельно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия в течение 60 мин во 2-й день с регидратацией и постгидратацией.

Химиопрепараты вводятся в 15 и 22 дни только при уровне лейкоцитов $>3 \times 10^9$ и тромбоцитов $>100 \times 10^{12}$;

повторные курсы каждые 28 дней;

147.4. дозоинтенсивный MVAC (ddMVAC):

метотрексат (раствор для инъекций в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для инъекций 10 мг/мл, во флаконах 1 мл, 5 мл; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 10, 50, 1000 мг) 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день;

винбластин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг во флаконах) 3 мг/м² внутривенно струйно 2-й день;

доксорубицин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл во флаконах; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг во флаконах) 30 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин во 2-й день;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 70 мг/м² внутривенная инфузия в течение 60 минут во 2-й день с регидратацией и постгидратацией;

Г-КСФ – филграстим (раствор для инъекций 300 мкг/мл (30 млн МЕ/мл) во флаконах 1 мл) 5 мкг/кг п/к 4–10-й дни с ежедневным контролем количества лейкоцитов по данным общего анализа крови и решением о необходимости продолжения/прекращения введения Г-КСФ;

повторные курсы каждые 14 дней;

147.5. GemCarbo:

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 30 минут в 1-й и 8-й дни;

карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 4,5, расчет дозы по формуле Calvert:

$4,5 \times (\text{клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault}^{16} + 25)$ внутривенная инфузия в течение 60 мин в первый день;

повторные курсы через 3–4 недели;

¹⁶ Максимальная доза карбоплатина для целевого значения AUC=4,5 не должна превышать 675 мг.

147.6. монокимиотерапия:

доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1, 1,5, 4, 6 мл) 75 мг/м² внутривенно капельно в течение одного часа 1 раз в 3 недели;

паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 5 мл, 16,7 мл) 175 мг/м² внутривенно 3-х часовая инфузия 1 раз в 3 недели;

гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах 10 мл, 1000 мг во флаконах во флаконах 50 мл) 1200 мг/м² внутривенно капельно в течение 30 минут 1 раз в 3–4 недели;

147.7. иммунотерапия атезолизумабом:
атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконах) 1200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели.

ГЛАВА 28

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

148. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря после завершения специального лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения с участием врачей-специалистов по профилю заболевания (врача-уролога, врача-хирурга, врача-терапевта (врача общей практики)).

149. Медицинское наблюдение после органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (стадии Ta, T1, Tis):

149.1. объем медицинского наблюдения:

медицинский осмотр с ПРИ;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза);

уретроцистоскопия через 3 месяца после ТУР, затем возможно чередование с УЗИ ОБП, забрюшинного пространства и ОМТ (осмотр мочевого пузыря обязателен);

149.2. сроки медицинского наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

150. Медицинское наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (стадии T2-T4):

150.1. объем медицинского наблюдения:

медицинский осмотр с ПРИ;

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза);

цистоскопия с биопсией/ТУР биопсия мочевого пузыря (после органосохраняющих оперативных вмешательств);

КТ ОГК, КТ (МРТ) ОБП, ОМТ не реже 1 раза в 6 месяцев в течение 3-х лет, затем ежегодно (предпочтительно) или УЗИ ОБП, ОМТ и забрюшинного пространства в сочетании с рентгенографией (КТ) ОГК.

По медицинским показаниям выполняются:

ОСГ;

цитологическое исследование осадка мочи;

рентгенография или КТ (МРТ) зон гиперфиксации диагностического радиофармацевтического ЛП;

150.2. сроки медицинского наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй и третий годы – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

151. Медицинское наблюдение после отведения мочи с созданием резервуаров (ортотопическая реконструкция, гетеротопический континентный резервуар):

все пациенты после отведения мочи с созданием континентных резервуаров нуждаются в дополнительном мониторинге с целью исключения специфических осложнений отведения мочи. Для таких пациентов дополнительными диагностическими мероприятиями являются:

кислотно-щелочное состояние крови;

общий анализ мочи;

посев мочи на флору (по медицинским показаниям).

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

СТАДИРОВАНИЕ злокачественных новообразований

Классификация TNM для описания анатомической распространенности злокачественных новообразований основывается на оценке 3 компонентов:

T – распространение первичного злокачественного новообразования;

N – отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфоузлах 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.

Общие правила классификации, применяемые для злокачественных новообразований всех локализаций, следующие: все случаи должны быть подтверждены микроскопически.

Для каждой локализации имеются две классификации:

клиническая классификация, обозначаемая TNM или cTNM. Она основывается на результатах диагностики до лечения. Эти данные получают при врачебном осмотре, лучевой диагностике, эндоскопии, биопсии, диагностическом оперативном вмешательстве и других методах диагностики;

патогистологическая классификация, обозначаемая pTNM. Она основана на данных диагностики до лечения, дополненных или измененных в результате оперативного вмешательства и морфологического исследования. Патогистологическая оценка первичного злокачественного новообразования включает резецированное новообразование или биопсию, позволяющую оценить наивысшую категорию T.

Патологоанатомическая оценка регионарных лимфоузлов требует исследования как минимум одного лимфоузла и патогистологической оценки первичной опухоли (pT), за исключением случаев неизвестной первичной опухоли (T0). Если биопсия подтверждает самую высокую категорию N, использование pN является целесообразным. Эксцизионная биопсия лимфоузла без патогистологической оценки первичной опухоли (pT) недостаточна для полной оценки категории pN и является клинической категорией N и стадией, за исключением случаев неизвестной первичной опухоли (T0).

Патологоанатомическая оценка отдаленных метастазов (pM) включает микроскопическое исследование метастатического депозита. Однако, если микроскопически подтверждены обе категории T и N или категория M1, включая биопсию без удаления первичной опухоли, критерии патогистологической стадийности считаются выполненными.

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 патогистологическая стадия обеспечивает наиболее точные данные для оценки прогноза и расчета конечных результатов.

В случае множественных очагов злокачественного новообразования в органе должно классифицироваться новообразование с более высокой категорией T, а в скобках указываться множественность (т) или количество злокачественных новообразований, например, T2(т) или T1(5). При одновременном поражении парных органов каждое злокачественное новообразование должно классифицироваться отдельно.

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

Стадирование должно быть завершено в течение 4 месяцев с момента постановки диагноза и оставаться неизменным за исключением редких случаев, когда лечащий врач обоснованно полагает, что присутствовали метастазы, которые не были подтверждены при постановке диагноза.

Анатомические области и локализации:

локализации в этой классификации обозначаются кодовым номером МКБ-О.

Для TNM/pTNM классификация используются следующие общие определения:

T/pT – первичное злокачественное новообразование:

TX/pTX – недостаточно данных для оценки первичного злокачественного новообразования;

T0/pT0 – нет доказательств первичного злокачественного новообразования;

Tis/pTis – рак «in situ»;

Ta/pTa – неинвазивный рак;

T1/pT1, T2/pT2, T3/pT3, T4/pT4 – размер и (или) местное распространение злокачественного новообразования в порядке увеличения;

N/pN – регионарные лимфоузлы:

NX/pNX – регионарные лимфоузлы невозможно оценить;

N0/pN0 – отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах;

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

Непосредственное распространение первичного злокачественного новообразования на лимфоузлы классифицируется как метастазы в лимфоузлах.

Метастаз в любом лимфоузле, не относящемся к регионарному, расценивается как отдаленный метастаз.

Отложения злокачественного новообразования (сателлиты) – макроскопические или микроскопические гнезда или узелки, в области лимфооттока первичной карциномы без гистологических признаков остаточного лимфоузла в узле, могут представлять собой прерывистое распространение, венозную инвазию (V1/2) или полностью замещенный. Если лимфоузел рассматривается врачом-патологоанатомом как полностью замещенный лимфоузел (как правило, с ровным контуром), он должен быть зарегистрирован как положительный лимфоузел, и каждый такой узел должен учитываться отдельно как лимфоузел при окончательном определении pN.

Метастазы в любой лимфоузел, кроме регионарных, классифицируются как отдаленные метастазы.

Когда размер является критерием pN классификации, производится измерение метастатического очага, а не всего лимфоузла. Измерение должно быть произведено по наибольшему размеру злокачественного новообразования.

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

M/pM – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1/pM1 – имеются отдаленные метастазы.

Подразделения классификации TNM:

главные категории в классификации могут иметь подразделения, придающие критерию большую специфичность, например: T1a, 1b или N2a, 2b.

При оценке сигнального лимфоузла применяются следующие определения:

pNX(sn) – сигнальный лимфоузел невозможно оценить;

pN0(sn) – нет поражения сигнального лимфоузла;

pN1(sn) – есть поражение сигнального лимфоузла.

ITC:

ITC обычно не демонстрируют метастатической активности (пролиферацию или реакцию стромы) или инвазии стенок сосудистого или лимфатического синуса. Случаи

с ИТС в лимфоузлах или отдаленных органах и тканях должны классифицироваться как N0 или M0 соответственно. Это же применимо и к случаям, когда наличие клеток или их компонентов подтверждается неморфологическими исследованиями, такими как проточная цитометрия или анализ ДНК. Исключениями являются злокачественная меланома кожи и карцинома из клеток Меркеля, при которых ИТС в лимфоузле классифицируются как N1. Случаи с ИТС должны анализироваться отдельно.

Классификация ИТС:

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

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

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

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

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

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

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

Гистопатологическая степень злокачественности (grade).

Для большинства локализаций информация о первичном злокачественном новообразовании записывается как:

GX – дифференцировку невозможно оценить;

G1 – хорошо дифференцированные;

G2 – умеренно дифференцированные;

G3 – низко дифференцированные;

G4 – недифференцированные.

При наличии различных степеней дифференцировки в злокачественном новообразовании указывается наименее благоприятная степень.

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 злокачественные новообразования, которые должны анализироваться отдельно:

m – используется для обозначения множественных злокачественных новообразований 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 злокачественного новообразования до начала комбинированного лечения символ «y» не исключается;

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

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

Необязательные дескрипторы:

L – инвазия лимфатических сосудов.

Классифицируется как LX, L0 и L1.

V – инвазия вен.

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

Pn – перинеуральная инвазия.

Классифицируется как PnX, Pn0 и Pn1.

Классификация оперативных вмешательств по радикальности лечения:

отсутствие или наличие остаточного злокачественного новообразования после лечения обозначается символом R. TNM/pTNM классификация описывает анатомическую распространенность злокачественного новообразования без рассмотрения вопросов лечения. R-классификация описывает статус злокачественного новообразования после лечения.

Категория R определяется как:

RX – наличие остаточного злокачественного новообразования невозможно оценить;

R0 – нет остаточного злокачественного новообразования;

R1 – микроскопически определяемое остаточное злокачественное новообразование;

R2 – макроскопически определяемое остаточное злокачественное новообразование.

Группировка по стадиям:

для согласованности в системе TNM карцинома «in situ» классифицируется как стадия 0; как правило, злокачественные новообразования ограниченные органом происхождения как стадии I и II; злокачественные новообразования локально обширно распространяющиеся, особенно с метастазами в регионарные лимфоузлы, как стадия III; злокачественные новообразования с отдаленными метастазами как стадия IV.

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

Приложение 2

к клиническому протоколу

«Диагностика и лечение

злокачественных новообразований

мочевыделительной и мужской

половой систем (взрослое население)»

ГРУППИРОВКА

по стадиям рака полового члена

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
0is	Tis	N0	M0
0a	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II A	T1b, T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T1, T2, T3	N1	M0
III B	T1, T2, T3	N2	M0
IV	T4	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ рака полового члена

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Основные	TNM, степень дифференцировки, лимфососудистая инвазия	Генитальные кондиломы в анамнезе, Lichen sclerosis, плохая гигиена	Расстояние до организации здравоохранения, доступ к специфическим исследованиям и (или) лечению, социально-экономический статус
Дополнительные	HPV/p16 (наличие приводит к лучшему прогнозу)	Курение, ВИЧ / иммуносупрессия	Экспертиза в лечении определенного уровня (медицинская онкология или радиотерапия), доступ к информации

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ злокачественных новообразований полового члена и мошонки (ВОЗ, 2022 г.)

МКБ-О	Категории классификации
	Доброкачественные плоскоклеточные образования и предшественники
	Остроконечная кондилома
	Предшественники плоскоклеточного рака, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ)
8077/0	Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)
8077/2	Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)
	Плоскоклеточные новообразования и предшественники, ВПЧ-независимые
8071/2	Дифференцированная пенильная интраэпителиальная неоплазия
	Инвазивные эпителиальные новообразования полового члена и мошонки
	Инвазивные плоскоклеточные эпителиальные новообразования
8085/3	Плоскоклеточная карцинома, ассоциированная с ВПЧ
8083/3	Базалоидная плоскоклеточная карцинома
8054/3	Бородавчатая карцинома
8084/3	Светлоклеточная плоскоклеточная карцинома
8082/3	Лимфоэпителиальная карцинома
8086/3	Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-независимая
	Плоскоклеточная карцинома, обычный тип
8051/3	Веррукозная карцинома (включая carcinoma cuniculatum)
8052/3	Папиллярная плоскоклеточная карцинома
	Псевдогиперпластическая карцинома
8074/3	Саркоматоидная плоскоклеточная карцинома
8070/3	Плоскоклеточная карцинома, БДУ
	Другие эпителиальные новообразования
8560/3	Аденосквамозная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8542/3	Болезнь Педжета, экстрамаммарная
	Другие новообразования мошонки
8090/3	Базальноклеточная карцинома

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

за пациентами со злокачественными новообразованиями полового члена

	Интервал после лечения		Обследования	Минимальная длительность медицинского наблюдения
	1–2 год	3–5 год		
Первичное новообразование				
Органосохраняющее лечение	3 месяца	6 месяцев	Медицинский осмотр / самообследование. Повтор биопсии после местного или лазерного лечения карциномы in situ	5 лет
Органоуносящее лечение	3 месяца	12 месяцев	Медицинский осмотр / самообследование	5 лет
Регионарные лимфоузлы				
Медицинское наблюдение	3 месяца	6 месяцев	Медицинский осмотр / самообследование	5 лет
pN0 при первичном лечении	3 месяца	12 месяцев	Медицинский осмотр / самообследование. Опционально: УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией	5 лет
pN+ при первичном лечении	3 месяца	6 месяцев	Медицинский осмотр / самообследование. Дополнительно: УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией/КТ/MPT	5 лет

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

злокачественных новообразований предстательной железы (ВОЗ, 2022 г.)

Нозологическая форма	Код МКБ-О
Эпителиальные новообразования предстательной железы	
Железистые новообразования	
Цистаденома	8440/0
Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (HGPIN)	8148/2
Интрадуктальная (внутрипротоковая) карцинома	8500/2
Ацинарная аденокарцинома	8140/3
Атрофическая ацинарная аденокарцинома	
Псевдогиперпластическая ацинарная аденокарцинома	
Микрокистозная ацинарная аденокарцинома	
Пенистоклеточная (Foamy glands) ацинарная аденокарцинома	
Муцинозная (коллоидная) ацинарная аденокарцинома	8480/3
Перстневидно-клеточная ацинарная аденокарцинома	8490/3
Плеоморфная гиганто-клеточная ацинарная аденокарцинома	
Саркоматоидная ацинарная аденокарцинома	8572/3
Карцинома, подобная на простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН-подобная карцинома)	
Дуктальная (протоковая) аденокарцинома	8500/3

Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой	8574/3
Плоскоклеточные новообразования	
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/3
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Аденокистозная (базально-клеточная) карцинома	8147/3
Мезенхимальные новообразования предстательной железы	
Стромальное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом	8935/1
Стромальная саркома	8935/3
Эпителиальные новообразования семенных пузырьков	
Железистые новообразования	
Цистаденома	8440/0
Аденокарцинома	8140/3
Плоскоклеточные новообразования	
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Другие новообразования	
Смешанная эпителиальное и стромальное новообразование	8959/0

Приложение 7
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

АЛГОРИТМ классификации РПЖ

Биопсийный материал	Материал радикальных простатэктомий
Сумма Глисона	
При наличии двух компонентов гистоархитектоники (первичного и вторичного) сумма Глисона = их арифметической сумме	
Если присутствует только один компонент гистоархитектоники, то его значение удваивается	
При наличии третичного компонента менее дифференцированного (паттерн 4/5), чем вторичный, сумма Глисона = сумме первичного и третичного. При наличии третичного компонента более дифференцированного, чем вторичный сумма Глисона = сумме первичного и вторичного (третичный в сумму не включается)	При наличии третичного компонента (в том числе менее дифференцированного, чем вторичный), сумма Глисона = сумме первичного и вторичного. В случае наличия менее дифференцированного третичного компонента (паттерн 4/5), это должно быть отражено в гистологическом заключении
Определение суммы Глисона выполняется в каждом биопсийном столбике систематического этапа биопсии отдельно, в столбиках целевого этапа – совместно (из одной целевой зоны/очага). При отсутствии рака в столбиках целевого этапа из очагов PIRADS 4-5 рекомендовано указание выявленных неопухолевых изменений	В случаях наличия одного очага рака или нескольких, но однотипного строения рекомендовано определение общей (глобальной) суммы Глисона. При наличии нескольких очагов разного строения (по размеру, стадии pT, наибольшему грейду) определение суммы Глисона выполняется отдельно и отражается в гистологическом заключении
Дополнительные критерии	
Доля паттернов 4/5 в ткани новообразования должна быть отражена в гистологическом заключении	Доля паттернов 4/5 в ткани новообразования рекомендована к отражению в гистологическом заключении
Наличие инвазивных очагов криброзного строения (паттерн 4) должно быть отражено в гистологическом заключении, поскольку имеет худший прогноз, чем сливающиеся плохо оформленные железы (паттерн 4)	
Наличие интрадуктальной карциномы должно быть отражено в гистологическом заключении и не подлежит грейдированию (присвоению паттерна Глисона) без наличия инвазивной карциномы	
При наличии интрадуктальной карциномы совместно с инвазивной карциномой ISUP рекомендует ее грейдировать и включать в сумму Глисона, GUPS не рекомендует ее грейдировать и включать в сумму Глисона	

Приложение 8
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ дифференцировки при РПЖ¹⁷

Группы дифференцировки	Значение суммы Глисона	Сумма Глисона
1	≤ 6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4; 3+5; 5+3
5	9–10	4+5; 5+4; 5+5

¹⁷ GX – степень дифференцировки невозможно оценить.

Приложение 9
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГРУППИРОВКА по стадиям РПЖ

Клиническая стадия

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория М
Стадия I	T1, cT2a	N0	cM0
Стадия II	pT2 cT2b, cT2c	cN0 N0	cM0 cM0
Стадия III	T3, T4	N0	cM0
Стадия IV	любая Т	N1	cM0
	любая Т	любая N	cM1

Патологическая стадия¹⁸

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория М
Стадия II	pT2	pN0	cM0
Стадия III	pT3, pT4	pN0	cM0
Стадия IV	любая pT	pN1	cM0
	любая Т	любая N	pM1

¹⁸ I патологической стадии не существует.

Приложение 10
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ AJCC при РПЖ¹⁹

Прогностические группы по AJCC	T	N	M	ПСА	ГД
I	cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10 нг/мл	1
I	pT2	N0	M0	<10 нг/мл	1
II A	cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10, <20 нг/мл	1
II A	pT2	N0	M0	≥10, <20 нг/мл	1
II A	cT2b-c	N0	M0	<20 нг/мл	1
II A	T1-2	N0	M0	<20 нг/мл	2
II B	T1-2	N0	M0	<20 нг/мл	3
II C	T1-2	N0	M0	<20 нг/мл	4
III A	T1-2	N0	M0	≥20 нг/мл	1–4
III B	T3-4	N0	M0	Любой	1–4
III C	Любая T	N0	M0	Любой	5
VI A	Любая T	N1	M0	Любой	Любая
VI B	Любая T	Любая N	M1	Любой	Любая

¹⁹ Если нет данных о ПСА или ГД, группа должна определяться по категории T и (или) ПСА, или ГД в зависимости от доступности данных.

Приложение 11
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ при РПЖ

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Факторы внешней среды
Основные	Сумма Глисона, группа дифференцировки, стадия TNM, уровень ПСА, % поражения биопсийного столбика и количество положительных столбиков	Коморбидность, возраст, общее состояние здоровья	Расстояние до организации здравоохранения, доступ к специфическим исследованиям и (или) лечению, социально-экономический статус
Дополнительные	Интрадуктальная и (или) крибриформная гистология, плотность ПСА, уровень щелочной фосфатазы (при наличии метастазов в костях), экспрессия генов, соматические альтерации генов репарации ДНК	Герминальные альтерации генов репарации ДНК (например, BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2 и другие), синдром Линча	Экспертиза в лечении определенного уровня (хирургия, лучевая терапия, брахитерапия), доступ к информации

Приложение 12
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГРУППЫ РИСКА

рецидива заболевания у пациентов с локализованным
и местно-распространенным РПЖ

Категория РПЖ	Степень онкологического риска			
	Низкий риск	Промежуточный риск ²⁰	Высокий риск	Крайне высокий риск
Критерии	cT1-cT2a и ГД ²¹ 1 и ПСА <10 нг/мл	Нет критериев высокого и очень высокого риска; есть один или более критериев промежуточного риска: cT2b-cT2c; ГД 2 или 3; ПСА 10-20 нг/мл	Нет критериев очень высокого риска; есть один или более критериев высокого риска: cT3-cT4; ГД 4 или 5; ПСА >20 нг/мл	Есть не менее двух из следующих критериев ²² : cT3-cT4; ГД 4 или 5; ПСА >40 нг/мл

²⁰ Пациентов с промежуточным риском целесообразно распределять на две категории: благоприятный промежуточный риск – все нижеперечисленное: один критерий промежуточного риска, ГД 1 или 2, <50 % позитивных столбиков; неблагоприятный промежуточный риск – один или несколько признаков из нижеперечисленного: 2 или 3 критерия промежуточного риска, ГД 3, ≥ 50 % позитивных столбиков.

²¹ ГД – группы дифференцировки по ISUP.

²² Сочетание критериев cT3-cT4 с ГД 4-5 относится к категории крайне высокого риска.

Приложение 13
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АДТ, их медицинская профилактика и лечение

Нежелательные реакции гормонотерапии	Лечение и медицинская профилактика
Потеря либидо	Нет
Эректильная дисфункция	Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, интракавернозные инъекции, вакуумные приспособления
Приливы	Ципротерона ацетат, медроксипрогестерон, венлафаксин, дулоксетин
Гинекомастия с болями или без	Профилактическое облучение грудных желез в СОД 9–12 Гр за 1–3 фракции, мастэктомия, тамоксифен, ингибиторы ароматазы
Ожирение	Физическая активность, упражнения
Уменьшение мышечной массы	Физическая активность, упражнения
Анемия	Эритропоэтин
Снижение минеральной плотности костной ткани	Физическая активность, упражнения, добавки кальция (500 мг в день), витамин D (400 МЕ в день), бисфосфонаты, деносумаб
Сердечно-сосудистые осложнения	Поддержание здорового веса, диета, отказ от курения, снижение потребления алкоголя, ежегодный скрининг диабета и гиперхолестеринемии
Снижение когнитивной функции	Нет

Приложение 14
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ТАКТИКА

использования комбинированной терапии в добавление к АДТ при метастатическом гормон-чувствительном РПЖ

Большая распространенность (high volume) по критериям CHAARTED		Малая распространенность (low volume) по критериям CHAARTED	
Выбор	Вид терапии	Выбор	Вид терапии
1	Доцетаксел	1	Дистанционная лучевая терапия на первичный очаг
1	Доцетаксел + абиратерон ²³ + преднизолон		
1	Доцетаксел + даролутамид ²³	1	Абиратерон ²³ + преднизолон
1	Абиратерон ²³ + преднизолон	1	Энзалутамид ²³
1	Энзалутамид ²³	2	Доцетаксел

²³ Назначаются по решению врачебного консилиума.

Приложение 15
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

злокачественных новообразований яичка (ВОЗ, 2022 г.)

Нозологическая форма	Код МКБ-О
Герминогенные новообразования, происходящие из герминоклеточной неоплазии in situ (GCNIS)	
Неинвазивная герминоклеточная неоплазия	
Герминоклеточная неоплазия in situ (GCNIS)	9064/2
Особые формы интратубулярной герминоклеточной неоплазии	
Интратубулярная семинома	9061/2
Интратубулярная эмбриональная карцинома	9070/2
Интратубулярный трофобласт	9061/2
Интратубулярное новообразование желточного мешка	9071/2
Интратубулярная тератома	9080/2
Гонадобластома	9073/1
Новообразования семейства герминомы	
Семинома	9061/3
Семинома с клетками синтицитотрофобласта	9061/3
Несеминозные герминоклеточные новообразования	
Эмбриональная карцинома	9070/3
Новообразование желточного мешка, постпубертатный тип	9071/3
Хориокарцинома	9100/3
Трофобластическое новообразование плацентарной площадки яичка	9104/3
Эпителиоидное трофобластическое новообразование	9105/3
Кистозная трофобластическая новообразование	
Тератома, постпубертатный тип	9080/3
Тератома со злокачественной трансформацией соматического типа	9084/3
Смешанные герминоклеточные новообразования яичка	
Смешанные герминоклеточные новообразования	9085/3
Полиэмбриома	9085/3

Диффузная эмбриома	9085/3
Герминоклеточные новообразования неизвестного типа	
Регрессировавшие герминоклеточные новообразования	9080/1
Герминоклеточные новообразования, не связанные с герминоклеточной неоплазией in situ	
Сперматоцитарное новообразование	9063/3
Сперматоцитарное новообразование с саркоматоидной дифференцировкой	
Тератома, препубертатный тип	9084/0
Дермоидная киста	
Эпидермальная киста	
Новообразование желточного мешка, препубертатный тип	9071/3
Высокодифференцированное нейроэндокринное новообразование (монодермальная тератома)	8240/3
Смешанная тератома и новообразование желточного мешка, препубертатный тип	9085/3
Стромальные новообразования полового тяжа яичка	
Новообразования из клеток Лейдига	
Лейдигоклеточное новообразование	8650/1
Злокачественное лейдигоклеточное новообразование	8650/3
Новообразование из клеток Сертоли	
Сертоликлеточное новообразование	8640/1
Злокачественное сертоликлеточное новообразование	8640/3
Крупноклеточное кальцифицированное сертоликлеточное новообразование	8642/1
Гранулезоклеточные новообразования	
Гранулезоклеточное новообразование, взрослого типа	8620/1
Гранулезоклеточное новообразование, ювенильного типа	8622/0
Новообразования семейства фибром-теком	
Текома	8600/0
Фиброма	8810/0
Смешанные и другие стромальные новообразования полового тяжа	
Смешанное стромальное новообразование полового тяжа	8592/1
Перстневидно-клеточное стромальное новообразование	8590/0
Миоидное гонадное стромальное новообразование	8590/0
Стромальное новообразование полового тяжа, БДУ	8590/1

Приложение 16
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

РЕЗЮМЕ

по стадированию рака яичка

Яичко			
pTis	Внутритубулярная		
pT1	Яичко и придаток, без сосудистой (или лимфатической) инвазии		
pT2	Яичко с сосудистой (или лимфатической) инвазией и (или) с вовлечением придатка, ворот яичка, влагалищной оболочки		
pT3	Семенной канатик		
pT4	Мошонка		
N1	≤2 см	pN1	≤2 см и ≤5 узлов, не прорастает капсулу лимфоузла
N2	>2, но ≤5 см	pN2	>2, но ≤5 см или >5 узлов или за пределы лимфоузла
N3	>5 см	pN3	>5 см
M1a	Нерегионарные лимфоузлы или легкие		
M1b	Другие локализации		

Приложение 17
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ по стадиям при раке яичка

Стадия	pT	N	M	S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0
Стадия I	pT1-4	N0	M0	SX
Стадия I A	pT1	N0	M0	S0
Стадия I B	pT2-4	N0	M0	S0
Стадия I S	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1-N3	M0	SX
Стадия II A	Любая pT/TX	N1	M0	S0
	Любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия II B	Любая pT/TX	N2	M0	S0
	Любая pT/TX	N2	M0	S1
Стадия II C	Любая pT/TX	N3	M0	S0
	Любая pT/TX	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1a	SX
Стадия III A	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S1
Стадия III B	Любая pT/TX	N1-3	M0	S2
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S2
Стадия III C	Любая pT/TX Любая	N1-3	M0	S3
	pT/TX Любая pT/TX	Любая N	M1a	S3
		Любая N	M1b	Любая S

Приложение 18
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

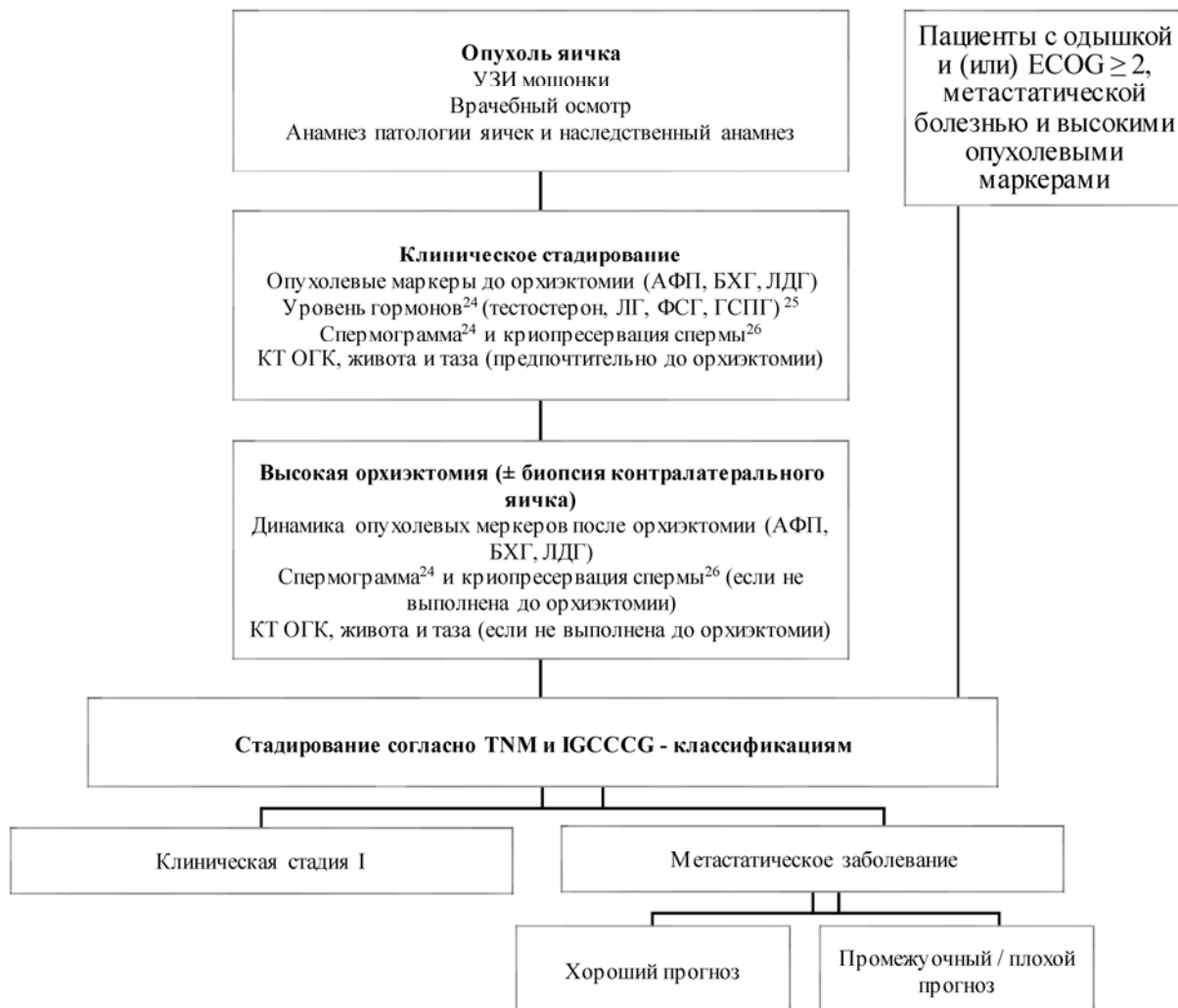
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ для рака яичка

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	Гистологический подтип, TNM, опухолевые маркеры (несеминома), ЛДГ (семинома), внелегочные метастазы	Возраст, общее состояние	Расстояние до организации здравоохранения, доступ к необходимым диагностическим исследованиям и (или) лечению, социально-экономический статус
Дополнительные	Скорость снижения уровня маркеров	Поздняя диагностика	Экспертиза в лечении определенного уровня (медицинская онкология или лучевая терапия), доступ к информации

Приложение 19
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

СХЕМА

алгоритма диагностики и стадирования злокачественных новообразований яичка



²⁴ Является дополнительным методом исследования.

²⁵ ЛГ – Лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны.

²⁶ Информирование пациентов, желающих завести детей о возможности выполнения криоконсервации спермы.

Приложение 20
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

РЕЗЮМЕ

по тактике лечения рака яичка

Клинический контекст	Тактика лечения
Начальное лечение	Орхифуникулэктомия выполняется как первый этап лечения. В случае тяжелого состояния пациента, обусловленного обширным метастатическим процессом, при наличии типичной клинической картины с повышенными уровнями АФП и БХГ, показано немедленное начало химиотерапии. Орхифуникулэктомия выполняется по завершении химиотерапии. Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхифуникулэктомией, через 7 дней после нее и, при их повышенном уровне, далее в соответствии с периодом полувыведения. Органосохраняющие оперативные вмешательства при новообразованиях яичка возможны в следующих случаях: синхронные/метахронные билатеральные новообразования или новообразования единственного яичка, занимающие менее 30 % объема яичка, при удовлетворительной гормональной функции; при высокой вероятности выявления доброкачественной патологии; только в специализированных центрах
Семинома в I клинической стадии	У ответственных пациентов показано динамическое наблюдение. Альтернативой динамическому наблюдению является проведение одного курса монокимиотерапии карбоплатином АUCx7. Возможно проведение адъювантной лучевой терапии в дозе 20 Гр на область парааортальных лимфоузлов у отдельных пациентов с медицинскими противопоказаниями к химиотерапии и не подлежащих динамическому наблюдению. Следует избегать назначения адъювантной терапии у пациентов с очень низким риском рецидива заболевания
Семинома в клинической стадии IА	Стандартным лечением является проведение полихимиотерапии (3хВЕР или 4хЕР) ²⁷ или альтернативно может использоваться лучевая терапия в дозе 30 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов
Семинома в клинической стадии IВ	Стандартным лечением является проведение полихимиотерапии (3хВЕР или 4хЕР) ²⁷ , или альтернативно может использоваться лучевая терапия в дозе 36 Гр на область парааортальных и ипсилатеральных подвздошных лимфоузлов
Несеминозные новообразования в клинической стадии IА	У ответственных пациентов показано проведение тщательного динамического наблюдения при наличии возможности мониторинга за состоянием забрюшинных лимфоузлов с использованием КТ. При отказе от динамического наблюдения показано проведение 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷
Несеминозные новообразования в клинической стадии IВ	Показано проведение 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ . Динамическое наблюдение может использоваться при отказе пациента от адъювантной химиотерапии. Альтернативой химиотерапии является НСЗЛД у отдельных пациентов при отказе от адъювантной химиотерапии и динамического наблюдения. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах метастазов в результате забрюшинной лимфодиссекции рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ (или динамическое наблюдение у отдельных пациентов)
Несеминозные новообразования в клинической стадии IС	Наличие повышенного уровня опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии должно быть подтверждено мониторингом уровня опухолевых маркеров после оперативного вмешательства в соответствии с их периодом полувыведения. Наличие повышенного уровня опухолевых маркеров должно демонстрироваться не менее, чем в 2 анализах. При нормальных результатах УЗИ контралатерального яичка, показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷

Несеминозные новообразования в клинической стадии ПА с нормальным уровнем опухолевых маркеров	Показано выполнение НСЗЛД. Альтернативой является динамическое наблюдение (КТ + маркеры) через 6 недель. При выявлении в забрюшинных лимфоузлах злокачественного новообразования после забрюшинной лимфодиссекции рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ (или динамическое наблюдение у отдельных пациентов)
Несеминозные новообразования в клинической стадии ПА с повышенным уровнем опухолевых маркеров или в клинической стадии ПВ	Показано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷
Распространенные герминогенные опухоли – семинома и несеминома (стадии ПС/Ш) ²⁸	Пациенты с хорошим прогнозом: стандартным лечением является проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ . При наличии медицинских противопоказаний к блеомицину проводится 4 курса химиотерапии по схеме ЕР ²⁷ . Пациенты с промежуточным прогнозом: стандартным лечением является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ . Пациенты с неблагоприятным прогнозом: стандартным лечением является проведение одного курса химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ с оценкой динамики опухолевых маркеров через 3 недели. При медленном снижении маркеров (время полувыведения АФП >7 дней и (или) БХГ >3,5 дней) показана ранняя интенсификация химиотерапии. При благоприятном снижении уровня опухолевых маркеров следует продолжить ВЕР ²⁷ до 4 курсов. Альтернативой у пациентов с неблагоприятным прогнозом является проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР ²⁷ вне зависимости от скорости снижения опухолевых маркеров
Раннее (<2 лет) прогрессирование распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии ²⁸	Показано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме ТИР ²⁷ (предпочтительно) или VeIP ²⁷ с последующим удалением всех остаточных новообразований у пациентов исходно с несеминозным раком яичка. При неэффективности химиотерапии 2-й линии и отсутствии возможности радикального удаления всех остаточных опухолей показано проведение ВДХТ с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови
Позднее (>2 лет) прогрессирование распространенного рака яичка после проведенной химиотерапии первой линии ²⁸	При технической возможности все пациенты должны подвергаться радикальному оперативному лечению. При нерезектабельности рецидивного новообразования показана гистологическая верификация заболевания с последующим проведением спасительной химиотерапии в зависимости от гистологического диагноза и последующим обсуждением вопроса об удалении всех остаточных новообразований

²⁷ Отсрочка проведения химиотерапии показана в исключительных случаях (лихорадка с гранулоцитопенией 3-й степени или тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$). Снижение дозы химиопрепаратов не допускается. Доза химиопрепаратов рассчитывается в зависимости от площади тела пациента и округляется до целого миллиграмма. Площадь тела пациента рассчитывается исходя из его актуального роста и веса на первый день химиотерапии по формулам Mosteller или DuBois & DuBois (например, с использованием онлайн калькулятора <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>). Округление площади тела пациента (например, до $2,0 \text{ м}^2$ у пациентов с площадью тела $>2,0 \text{ м}^2$) не целесообразно.

²⁸ Лечение должно начинаться в максимально короткие сроки, особенно при неблагоприятном прогнозе и проводиться только в организациях здравоохранения онкологического профиля, имеющих соответствующие технические возможности и врачей-специалистов соответствующей квалификации.

Приложение 21
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНАЯ ПАНЕЛЬ

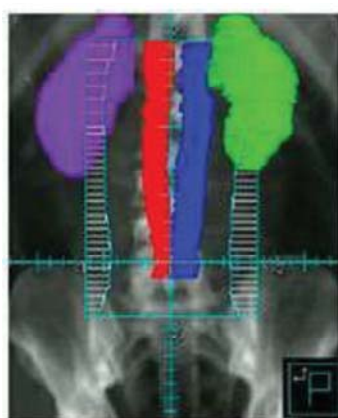
иммуногистохимических маркеров в сомнительных случаях при
патоморфологическом исследовании новообразований яичка

	CD-117	OCT 3/4	Sall4	PLAP	β hCG	CD30	Glypican 3	Inhibin	Calretinin
Семинома	+	+ 100 %	+ 100 %	+	—	—	—	—	—
GCNIS	+ 100 %	+ 100 %	+ 100 %	+ 90– 100 %	—	—	—	—	—
Синцитио- трофобласт	—	—	$\pm$ 69 %	+	+ 100 %	—	+ 75–80 %	—	—
Эмбриональная карцинома	—	+ 100 %	+ 100 %	+ 79– 86 %	—	+ 84– 93 %	5 %	—	—
Новообразование желточного мешка	$\pm$ 59 %	—	+ 100 %	$\pm$ 1– 85 %	—	—	+ 100 %	—	—
Новообразования стромы полового тяжа	—	—	—	$\pm$	—	—	—	+	+

Приложение 22
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

СХЕМА

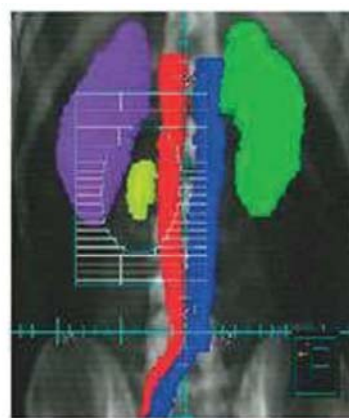
полей облучения при адъювантной лучевой терапии семиномы в I стадии (а),
первой (б) и второй (в) фазы лечения новообразований правого яичка IIА/В стадий



А



Б



В

Приложение 23
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ герминогенных новообразований IGCCCG

Группа	Несеминозные новообразования	Семинома
Хороший прогноз	Первичное новообразование яичка или экстрагонадное забрюшинное. Отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы. Маркеры в пределах S1 ²⁹ 5-летняя выживаемость 92 %	Любое первичное поражение при отсутствии внелегочных висцеральных метастазов. Нормальные показатели АФП, при любых значениях показателей БХГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 82 %
Промежуточный прогноз	Первичное новообразование яичка или экстрагонадное забрюшинное. Отсутствуют внелегочные висцеральные метастазы. Маркеры в пределах S2 ²⁹ 5-летняя выживаемость 80 %	Любое первичное поражение при наличии внелегочных висцеральных метастазов. Нормальные показатели АФП, при любых значениях показателей БХГ и ЛДГ. 5-летняя выживаемость 72 %
Неблагоприятный прогноз	Первичное поражение средостения или внелегочные висцеральные метастазы, или маркеры в пределах S3 ²⁹ 5-летняя выживаемость 48 %	Прогноз при любой форме семиномы не рассматривается как неблагоприятный

²⁹ Уровень маркеров после орхифуникулэктомии (при наличии нескольких анализов используется ближайший к первому дню первого курса химиотерапии).

Приложение 24
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

СХЕМА

лечения рецидива злокачественного новообразования яичка



³⁰ Вариантом лечения небольшого локализованного рецидива семиномы является лучевая терапия.

³¹ Прогностическая шкала IPFG (International Prognostic Factor Study Group).

³² При несеминозных опухолях удаление остаточной опухоли обязательно, при семиноме – при верификации растущей или ПЭТ-позитивной опухоли.

Приложение 25
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**при выжидательной тактике у пациентов несеминозными новообразованиями
яичка IA стадии**

Процедура	Годы			
	1-й	2-й	3–5-й	6–10-й
Врачебный осмотр и опухолевые маркеры ³³	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год
КТ ОБП, ОМТ ³⁴	3 раза (через 3, 6 и 12 месяцев)	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По медицинским показаниям
Рентгенография ОГК ³⁵	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По медицинским показаниям

³³ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки.

³⁴ С внутривенным контрастированием.

³⁵ КТ ОГК при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Приложение 26
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
после химиотерапии или забрюшинной лимфодиссекции при несеминозных
новообразованиях яичка I стадии

Процедура	Годы		
	1–2-й	3–5-й	6–10-й
Врачебный осмотр и опухолевые маркеры ³⁶	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год
КТ ОБП, ОМТ ³⁷	1 раз в год	1 раз в год	По медицинским показаниям
Рентгенография ОГК ³⁸	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По медицинским показаниям

³⁶ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки.

³⁷ С внутривенным контрастированием.

³⁸ КТ ОГК при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Приложение 27
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
пациентов с семинозой I стадии при выжидательной тактике

Процедура	Годы				
	1-й	2-й	3-й	4–5-й	6–10-й
Врачебный осмотр и опухолевые маркеры ³⁹	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год
КТ ОБП, ОМТ ⁴⁰	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	Через 36 месяцев	Через 60 месяцев	По медицинским показаниям
Рентгенография ОГК ⁴¹	1 раз в год	1 раз в год	По медицинским показаниям	По медицинским показаниям	По медицинским показаниям

³⁹ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки.

⁴⁰ С внутривенным контрастированием.

⁴¹ КТ ОГК при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Приложение 28
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
пациентов с семиномой I стадии после адъювантной химиотерапии или лучевой
терапии

Процедура	Годы				
	1-й	2-й	3-й	4-5-й	6-10-й
Врачебный осмотр и опухолевые маркеры ⁴²	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
КТ ОБП, ОМТ ⁴³	1 раз в год	1 раз в год	Через 36 месяцев	Через 60 месяцев	По медицинским показаниям
Рентгенография ОГК ⁴⁴	1 раз в год	1 раз в год	По медицинским показаниям	По медицинским показаниям	По медицинским показаниям

⁴² УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки.

⁴³ С внутривенным контрастированием.

⁴⁴ КТ ОГК при подозрительных изменениях при рентгенографии.

Приложение 29
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

МИНИМАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
при метастатических герминогенных новообразованиях яичка после полного ответа
на химиотерапию ± забрюшинную лимфодиссекцию

Процедура	Годы		
	1-2-й	3-5-й	6-10-й
Врачебный осмотр и опухолевые маркеры ^{45, 46}	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год
КТ ОБП, ОМТ ^{47, 48}	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По медицинским показаниям
Рентгенография ОГК или КТ ОГК ^{47, 48, 49}	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По медицинским показаниям

⁴⁵ УЗИ яичка при подозрительном результате физикального исследования мошонки.

⁴⁶ У пациентов с головными болями или неврологическими симптомами показана МРТ головного мозга.

⁴⁷ С внутривенным контрастированием.

⁴⁸ У пациентов с семиномой с остаточными массами >3 см показана 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ для исключения остаточного новообразования.

⁴⁹ Показана при наличии исходного поражения органов грудной клетки, при подозрительных изменениях при рентгенографии, после оперативных вмешательств на грудной клетке.

Приложение 30
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГРУППИРОВКА по стадиям рака почки

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Приложение 31
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ рака почки

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Основные	TNM	Возраст, общее состояние	Расстояние до организации здравоохранения, доступ к специфическим исследованиям и (или) лечению, социоэкономический статус
Дополнительные	Гистологический подтип и степень дифференцировки, наличие саркоматоидной или рабдоидной дифференцировки, лимфоваскулярной инвазии, некроза	Общее состояние, ЛДГ, кальций, гемоглобин, нейтрофилы, тромбоциты, наследственные синдромы	Экспертиза в лечении определенного уровня (медицинская онкология или лучевая терапия), доступ к информации

Приложение 32
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ почечно-клеточных новообразований (ВОЗ, 2022 г.)

Код МКБ-О	Категории МКБ-О
	Светлоклеточные новообразования
8310/3	Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома
8316/1	Мультилокулярное кистозное новообразование почки с низким злокачественным потенциалом
	Папиллярные новообразования почки
8260/0	Папиллярная аденома

8260/3	Папиллярная почечно-клеточная карцинома
Онкоцитарные и хромофобные новообразования почки	
8290/0	Онкоцитома
8317/3	Хромофобная почечно-клеточная карцинома
Другие онкоцитарные новообразования почки	
Новообразования из собирательных канальцев	
8319/3	Карцинома из собирательных канальцев
Другие новообразования почки	
8323/1	Светлоклеточная папиллярная почечно-клеточное новообразование
8480/3	Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома
8316/3	Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома
8316/3	Приобретенный поликистоз почек, ассоциированный с почечно-клеточной карциномой
8311/3	Эозинофильная солидная и кистозная почечно-клеточная карцинома
8312/3	Почечно-клеточная карцинома, без дополнительных уточнений
Молекулярно определяемые почечные карциномы	
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с TFE3-реаранжировкой
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с TFEB-реаранжировкой
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с ELOC (ранее TCEB1) мутацией
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с дефицитом фумарат гидратазы
8311/3	Почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с синдромом наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточной карциномы (HLRCC)
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинат дегидрогеназы
8311/3	Почечно-клеточная карцинома с ALK-реаранжировкой
8510/3	Медуллярная карцинома, без дополнительных уточнений
8510/3	Почечно-клеточная карцинома подобная медуллярной с дефицитом SMARCB1

Приложение 33
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

КЛАССИФИКАЦИЯ кистозных образований почек по Bosniak

Категория по Bosniak	Характеристики	Тактика ведения
I	Простая киста почки с тонкой стенкой без перегородок, кальцификации или тканевого компонента. Плотность соответствует плотности воды и не усиливается при контрастировании	Доброкачественное образование
II	Доброкачественная киста, может содержать несколько тонкостенных перегородок. В стенках или перегородках возможно наличие мелких кальцификатов. Образования с однородным высоким значением коэффициента поглощения размером менее 3 см с четкими границами, не накапливающие контраст	Доброкачественное образование
III	Киста с большим количеством тонкостенных перегородок. Иногда отмечается незначительное накопление контраста в перегородках или стенках. Возможно незначительное утолщение перегородок или стенки. Киста может содержать кальцификаты, которые могут иметь узловой характер и плотную структуру, но не накапливают контраст. Отсутствует мягкотканый компонент, накапливающий контраст. В эту категорию также включены полностью интрапаренхиматозные образования почки, не накапливающие контраст, с высоким значением коэффициента поглощения, размером 3 см и более. Эти образования, как правило, имеют четкие границы	Динамическое наблюдение до 5 лет. Часть образований имеет злокачественный характер

III	Новообразования представляют собой неопределенные кистозные образования с неровными утолщенными стенками или перегородками, которые накапливают контраст	Оперативное вмешательство или активное наблюдение. Более 50 % образований имеют злокачественный характер
IV	Новообразования с явным злокачественным характером с мягкотканым компонентом, накапливающим контраст	Оперативное вмешательство. Преимущественно злокачественные новообразования

Приложение 34
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ при метастатическом ПКР

IMDC	- Общее состояние по шкале Карновского <80 % - Интервал от диагностики до системного лечения менее 1 года - Уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы - Скорректированный уровень кальция ($>10,2$ мг/дл) - Уровень нейтрофилов выше верхней границы нормы ($>7,0 \times 10^9/\text{л}$) - Уровень тромбоцитов выше верхней границы нормы ($>400,000$) 0 факторов: благоприятный прогноз 1–2 фактора: промежуточный прогноз 3–6 факторов: неблагоприятный прогноз
MSKCC	- Общее состояние по шкале Карновского <80 %. - Интервал от диагностики до системного лечения менее 1 года. - Уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы. - Скорректированный уровень кальция $>2,5$ ммоль/л (> 10 мг/дл) (=уровень кальция (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{уровень альбумина плазмы (г/л)})$). - ЛДГ $>1,5$ x верхней границы нормы 0 факторов: благоприятный прогноз 1–2 фактора: промежуточный прогноз 3–5 фактора: неблагоприятный прогноз

Приложение 35
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

СРОКИ медицинского наблюдения пациентов после радикального хирургического лечения локализованного ПКР

Риск рецидива	Время от оперативного вмешательства, месяцы											
	3	6	9	12	18	24	30	36	48	60	72–84	96–120
Низкий ⁵⁰				x		x		x		x	x	x
Промежуточный ⁵¹		x		x		x		x	x	x	x	x
Высокий ⁵²		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Очень высокий ⁵³	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

⁵⁰ Низкий риск: pT1 Grade 1–2.

⁵¹ Промежуточный риск: pT1 Grade 3–4 или pT2 Grade любая.

⁵² Высокий риск: pT3 Grade любая.

⁵³ Очень высокий риск: pT4 или pN1 или саркоматоидная дифференцировка.

Приложение 36

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

РЕЗЮМЕ

по стадированию рака верхних мочевых путей

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 или паранефральная жировая клетчатка
T4	прилежащие органы или паранефральная клетчатка через паренхиму почки
N1	один лимфоузел <2 см
N2	один лимфоузел 2 см и более или множественные лимфоузлы

Приложение 37

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГРУППИРОВКА

по стадиям при раке верхних мочевых путей

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1-2	M0
	Любая T	Любая N	M1

Приложение 38

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

РЕЗЮМЕ

по стадированию рака мочевого пузыря

Мочевой пузырь	
Ta	Неинвазивная папиллярная
Tis	Карцинома in situ: «плоское новообразование»

T1	Субэпителиальная соединительная ткань
T2	Мышечный слой
T2a	Внутренняя половина
T2b	Наружная половина
T3	Околопузырные ткани
T3a	Микроскопически
T3b	Макроскопически
T4a	Простата, уретра, влагалище
T4b	Стенки таза, брюшная стенка
N1	Единичный
N2	Множественные
N3	Общие подвздошные
M1a	Нерегионарные лимфоузлы
M1b	Другие отдаленные метастазы

Приложение 39
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГРУППИРОВКА по стадиям при раке мочевого пузыря

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория М
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a, T2b	N0	M0
Стадия III A	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Стадия III B	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Стадия IV A	T4b	любая N	M0
	любая T	любая N	M1a
Стадия IV B	любая T	любая N	M1b

Приложение 40
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ прогрессирования в инвазивное заболевание рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (Ta, T1, Tis)

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	Гистологическая степень злокачественности, категория Т, карцинома in situ, количество новообразований, предыдущие рецидивы	Возраст, общее состояние, другие сопутствующие заболевания	Объем трансуретральной резекции (внутрипузырная химиотерапия снижает рецидивы, но ограниченные данные о влиянии на прогрессирование)
Дополнительные	Размер новообразования, рецидив при контроле через 3 месяца	Пол, продолжающееся использование табака	

Новые и перспективные	p53, NMP22, мутационный статус FGFR3, COX-2 (особенно для верхних мочевых путей), клаудины, статус метилирования ДНК, лимфоваскулярная инвазия, распространенность инвазии (T1microinvasive или T1extensive invasive)		
-----------------------	---	--	--

Приложение 41
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

риска метастазов и выживаемости при инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря и (или) с регионарными метастазами (T2-4N0-1)

Прогностические факторы	Связанные с новообразованием	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Важнейшие	TNM	Возраст, общее состояние, ЩФ, другие сопутствующие заболевания	Расстояние до организации здравоохранения, доступ к специфическим исследованиям и (или) лечению, социоэкономический статус
Дополнительные	Степень дифференцировки, гистология, лимфоваскулярная инвазия, сопутствующая CIS, мультифокальность, размер опухоли, R-статус, гидронефроз, альтерация FGFR3, генетические альтерации HER2, экспрессия PD-L1	Гемоглобин, ответ на первичную химиотерапию	Экспертиза в лечении определенного уровня (медицинская онкология или лучевая терапия), доступ к информации, R-статус

Приложение 42
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

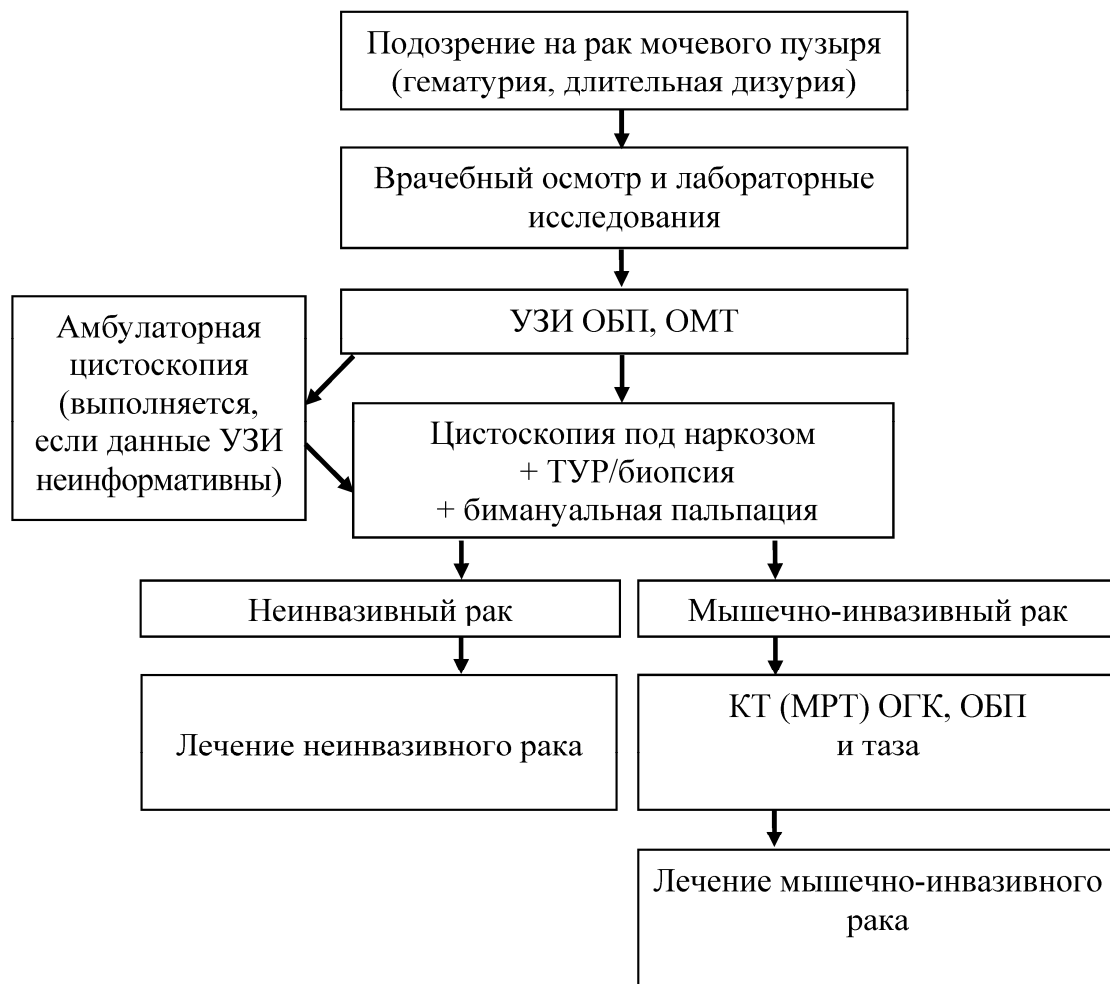
злокачественных новообразований мочевого пузыря (ВОЗ, 2022 г.)

Нозологическая форма	Код МКБ-О
Уротелиальные новообразования	
Неинвазивные уротелиальные новообразования	
Уротелиальная папиллома	8120/0
Уротелиальная папиллома, инвертированная	8121/0
Папиллярная уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом	8130/1
Инвертированная папиллярная уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом	8130/1
Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, низкой степени (low-grade)	8130/2
Папиллярная уротелиальная карцинома, низкой степени (low-grade) с инвертированным характером роста	8130/2
Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, высокой степени (high-grade)	8130/2
Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, высокой степени (high-grade) с инвертированным характером роста	8130/2

Уротелиальная карцинома in situ	8120/2
Инвазивные уротелиальные новообразования	
Инвазивная уротелиальная карцинома	8120/3
Обычная уротелиальная карцинома	8120/3
Уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой	8120/3
Уротелиальная карцинома с железистой дифференцировкой	8120/3
Уротелиальная карцинома с трофобластической дифференцировкой	8120/3
Гнездная уротелиальная карцинома	8120/3
Крупно гнездная уротелиальная карцинома	8120/3
Тубулярная и микрокистозная уротелиальная карцинома	8120/3
Микропапиллярная уротелиальная карцинома	8131/3
Лимфоэпителиома-подобная уротелиальная карцинома	8082/3
Плазмоцитонидная уротелиальная карцинома	8122/3
Гигантоклеточная уротелиальная карцинома	8031/3
Богатая липидами уротелиальная карцинома	8120/3
Светлоклеточная (богатая гликогеном) уротелиальная карцинома	8120/3
Саркоматоидная уротелиальная карцинома	8120/3
Плохо дифференцированная уротелиальная карцинома	8020/3
Плоскоклеточные новообразования мочевых путей	
Плоскоклеточная папиллома	8052/0
Плоскоклеточные карциномы мочевых путей	
Веррукозная (бородавчатая) карцинома	8051/3
Чистая уротелиальная плоскоклеточная карцинома	8070/3
Железистые новообразования	
Аденомы	
Виллезная (ворсинчатая) аденома	8261/0
Тубулярная аденома	8211/0
Тубуловиллезная аденома	8263/0
Аденокарциномы	
Аденокарцинома, БДУ	8140/3
Аденокарцинома кишечного типа	8144/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/3
Смешанная аденокарцинома	8323/3
Перстневидно-клеточная аденокарцинома	8490/3
Аденокарцинома in situ	8140/2
Новообразования урахуса и дивертикула	
Урахальная карцинома	8010/3
Инфильтрирующая уротелиальная карцинома	8120/3
Новообразования уретры	
Карциномы добавочных желез уретры	
Карцинома из желез Литтре	8140/3
Карцинома желез Скена	8140/3
Карцинома куперовых желез	8140/3
Новообразования Мюллера типа	
Светлоклеточная карцинома	8310/3
Эндометриоидная карцинома	8380/3

Приложение 43
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

АЛГОРИТМ диагностики новообразований мочевого пузыря



Приложение 44
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
злокачественных новообразований
мочевыделительной и мужской
половой систем (взрослое население)»

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ рака мочевого пузыря без мышечной инвазии

Благоприятный прогноз первичное одиночное высокодифференцированное (low grade) новообразование <3–5 см в наибольшем изменении без CIS	ТУР ⁵⁴ + однократная инстиляция химиопрепарата ⁵⁵
Промежуточный прогноз Все остальные злокачественные новообразования	ТУР ⁵⁴ ± однократная инстиляция химиопрепарата ^{55, 56} + внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ

Неблагоприятный прогноз Часто рецидивирующие (1/год и чаще) или множественные (11 и более) или $\geq 3-5$ см или high grade; рецидивы реже 1/год и множественные (2–10 новообразований); CIS	ТУР ⁵⁴ ± реТУР ⁵⁷ + БЦЖ ⁵⁸ Цистэктомия ⁵⁹
---	--

⁵⁴ Радикальность выполнения ТУР играет большую роль в обеспечении благоприятных отдаленных результатов.

⁵⁵ В течение 2–6 часов после ТУР при отсутствии подозрения на перфорацию мочевого пузыря или выраженного кровотечения.

⁵⁶ У пациентов с мелкими папиллярными рецидивами (предположительно Ta low grade / G1) с частотой рецидивирования реже 1 раза в год.

⁵⁷ реТУР выполняется при новообразованиях high grade, а также после нерадикальных первичных операций.

⁵⁸ Рекомендуется проводить с поддерживающими инстилляциями.

⁵⁹ При диффузном нерезектабельном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии, у пациентов с крайне высоким риском прогрессирования (T1 high grade + CIS / CIS в простатическом отделе уретры, мультифокальные или крупные новообразования T1 high grade, и/или рецидивные новообразования T1 high grade, новообразования необычного гистологического типа, с наличием лимфо-сосудистой инвазии), особенно при неэффективности БЦЖ.

Приложение 45

к клиническому протоколу

«Диагностика и лечение

злокачественных новообразований

мочевыделительной и мужской

половой систем (взрослое население)»

КАТЕГОРИИ

неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии

БЦЖ-рефрактерные новообразования:
1. Наличие новообразования T1 high grade / G3 через 3 месяца после завершения индукционного курса БЦЖ-терапии. Дальнейшее проведение БЦЖ-терапии связано с высоким риском прогрессирования.
2. Наличие новообразования Ta high grade / G3 через 3 и/или 6 месяцев после второго индукционного или первого поддерживающего курса БЦЖ-терапии.
3. Наличие CIS (без папиллярного новообразования) через 3 и(или) 6 месяцев после второго индукционного или первого поддерживающего курса БЦЖ-терапии. При выявлении CIS через 3 месяца проведение дополнительного курса БЦЖ-терапии позволяет достичь полного ответа в >50 % случаев.
4. Выявление новообразований high grade во время поддерживающих курсов БЦЖ-терапии ⁶⁰
Рецидив после БЦЖ-терапии
Рецидив новообразования high grade / G3 после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии несмотря на первоначальный ответ
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию
1. Все БЦЖ-рефрактерные новообразования.
2. Рецидив T1/Ta high grade / G3 в течение 6 месяцев после завершения адекватного курса БЦЖ ⁶¹ .
3. Выявление CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватного курса БЦЖ ⁶¹

⁶⁰ Рецидив low grade после БЦЖ не считается признаком неэффективности БЦЖ.

⁶¹ Проведенным курсом БЦЖ считается как минимум 5 из 6 индукционных инстилляции, не менее 2-х из 6 инстилляций второго индукционного курса или 2 из 3-х доз поддерживающего курса (для схемы SWOG).