Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. Название протокола: Опухоли средостения.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ - 10:
С 37.0 Злокачественные новообразования вилочковой железы
С 38 Злокачественные новообразования сердца, средостения и плевры

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГР	грей
ЕД	единицы
ЖКТ	желудочно – кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование
ИГХ	иммуно-гистохимическое исследование
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПХТ	полихимиотерапия
ПЭТ	позитронно –эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарно-очаговая доза
ССС	сердечно- сосудистая система

СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: онкологи, хирурги, терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, кардиохирурги, онкогематологи.

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Опухоли средостения – собирательный термин, служащий для обозначения новообразований различного генеза, происходящих из разнородных тканей и объединенных в одну нозологическую форму лишь благодаря единым анатомическим границам. [1,2,3,4] (УД – А)

9. Клиническая классификация: (наиболее распространенные подходы, например: по этиологии, по стадии и т.д.).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ [5] (УД-А):

Эпителиальные опухоли:

- Тимома;

1. Тип А (веретеноклеточный, мозговой);
2. Тип АВ (смешанный);
3. Тип В1(лимфоцитарный);
4. Тип В2 (кортикальный);
5. Тип В3 (эпителиальный).

- Микронодулярная тимома);
- Метапластическая тимома;
- Склерозирующая тимома;
- Липофиброаденома.

Рак вилочковой железы (включая нейроэндокринные, эпителиальные опухоли тимуса):

- Плоскоклеточный рак;
- Базалиоидный рак;
- Мукоэпидермоидный рак;
- Лимфоэпителиомаподобный рак;
- Карциносаркома ;
- Светло клеточный рак;

Аденокарцинома:

- Папиллярная аденокарцинома;
- Карцинома с t транслокацией;

Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома (карциноид):

- Типичный карциноид;
- Атипичный карциноид;

Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома:

- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;
- Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- Недифференцированная карцинома.

Смешанные эпителиальные включая нейроэндокринные карциномы:

Герминогенные опухоли средостения;

Одного гистологического типа:

- Семинома;
- Эмбриональная карцинома;
- Опухоль желточного мешка;

Хориосаркома :

- Тератома взрослая;
- Тератома невзрослая.

Более одного гистологического типа:

- Полиэмбриома;

Герминогенные опухоли средостения с соматическим типом озлокачествления;
Герминогенные опухоли средостения ассоциированные с гематологическим озлокачествлениями;

- Медиастинальная лимфома и гемопоэтические неоплазмы;
- Б-клеточные лимфомы;
- Первичная Б-клеточная лимфома;
- Экстранодулярная тимусная Пограничная Б-клеточная лимфома MALT типа;
- Б-клеточная лимфома Б-клеточная лимфома клеточная лимфома;

Т – клеточные лимфомы:

- Предшественник Т-лимфобластной лимфомы;
- Предшественник Т-лимфобластной лейкемии.

Ходжкинская лимфома средостения:

- Серой зоны между Ходжкинскими и неХоджкинскими лимфомами;
- Гистиоцитарные,дендритические опухоли;
- Лангергансоклеточный гистиоцитоз;
- Лангергансоклеточная саркома;
- Гистиоцитарная саркома;
- Злокачественный гистиоцитоз;
- Фолликулярная дендритические опухоли;
- Фолликулярная дендритические саркома;
- Интердигититационная дендритические опухоли;
- Интердигититационная дендритические саркома;
- Миелоидная саркома и острая миелоидная лейкемия.

Мезенхимальные опухоли тимуса и средостения

- Тимолипома;
- Липома средостения;
- Липосаркома;
- Солирная фиброма;
- Синовиальная саркома;
- Сосудистый неоплазмоз;
- Рабдомиосаркома;
- Лейомиоматозная опухоль;
- Опухоли периферических нервов;
- Редкие опухоли средостения;
- Эктопированные опухоли тимуса;
- Эктопированные тиреоидные опухоли;
- Эктопированные паратиреоидные опухоли.

TNM КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ [5] (УД-А)

Т –первичная опухоль;

ТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
ТО – нет доказательств первичной опухоли;
Т1 – Опухоль полностью инкапсулирована;
Т2 – Опухоль переходит на перикапсулярную ткань;
Т3 – Опухоль переходит на соседние структуры такие как:

- перикард;
- медиастинальная плевра;
- грудная стенка;
- легкие;
- магистральные сосуды.

Т4-Опухоль с плевральной или перикардиальной диссеминацией;

N-региональные л/узлы:

NX- недостаточно данных для оценки л/узлов;
NO-нет региональных метастазов;
N1-Метастазы в передние медиастинальные л/узлы;
N2- Метастазы в другие внутри грудные л/узлы исключая передние медиастинальные л/узлы;
N3 Метастазы в лестничные и надключичные л/узлы.

Классификация тимом по степени выраженности инвазивного роста [5] (УД - А).

I стадия (T1N0M0) – полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в медиастинальную жировую клетчатку;
II стадия (T2N0M0) – инфильтрация в пределах жировой клетчатки средостения;
III стадия (T3N0M0) – инфильтрация медиастинальной плевры или перикарда, или прилежащих органов:
а) отсутствие инвазии крупных сосудов;
б) инвазия крупных сосудов.
IV стадия
а) опухоль с имплантатами по плевре и перикарду T4N0M0;
б) опухоль с лимфогенными метастазами T1-4N1-2M0;
в) опухоль с гематогенными метастазами T1-4N0-2M1;
Доброкачественными считают только инкапсулированные тимомы без имплантатов или метастазов.

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Сбор жалоб и анамнеза
- Общее физикальное обследование
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)

- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения
- Фибробронхоскопия диагностическая
- Пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем
- Трепанобиопсия опухоли средостения
- Цитологическое исследование
- Гистологическое исследование

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов
- УЗИ плевры и плевральной полости
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек)
- Фиброэзофагоскопия
- Отрытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- Магниторезонансная томография органов средостения с контрастированием
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + компьютерная томография всего тела

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови)
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест)
- Общий анализ мочи
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения
- Фибробронхоскопия диагностическая
- УЗИ надключичных, подмышечных лимфатических узлов
- Спирография
- Электрокардиографическое исследование
- ЭХО кардиография (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС)

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на

стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- Магниторезонансная томография органов средостения с контрастированием
- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов
- УЗИ плевры и плевральной полости
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек)
- Пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем
- Трепанобиопсия опухоли средостения
- Фиброэзофагоскопия
- Отрытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов)
- Цитологическое исследование
- Гистологическое исследование

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1 жалобы и анамнез

Клинические проявления в зависимости от стадии и локализации:

- боли за грудиной
- синдром верхней полой вены (отсутствие или наличие расширение, набухание вен шеи, отечности лица, шеи или верхнего плечевого пояса)
- одышка при физической нагрузке
- осиплость голоса
- слабость
- потливость по ночам
- субфебрильная температура
- похудание

Анамнез: часто новообразования средостения длительное время протекают бессимптомно, и их случайно обнаруживают при профилактическом рентгенологическом исследовании грудной клетки.

При более поздних стадиях наиболее частыми симптомами являются боли, возникающие вследствие сдавления или прорастания опухоли в нервные стволы или нервные сплетения.

Поражение возвратного гортанного нерва проявляется осиплостью голоса, диафрагмального нерва - высоким стоянием купола диафрагмы.

Проявлением компрессионного синдрома является и сдавление крупных венозных стволов и, в первую очередь, верхней полой вены (синдром верхней полой вены). У больных появляются боли в груди, одышка, отечность и синюшность лица, верхней половины туловища, набухание вен шеи и грудной клетки. При сдавлении трахеи и крупных бронхов возникает кашель и одышка. Сдавление пищевода может вызвать

дисфагию.

11.2 Физикальное обследование:

- ассиметричность грудной клетки;
- синдром верхней полой вены (отсутствие или наличие расширение, набухание вен шеи, отечности лица, шеи или верхнего плечевого пояса);
- цианоз или полнокровие лица (плетора);
- тахипное.

11.3 Лабораторные исследования:

Цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);

Гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

11.4. Инструментальные исследования:

- **Рентгенологическое исследование;**

Неврогенная опухоль - от 2-3 до 25 см. Форма полуокруглая. Тень однородная, интенсивность ее зависит от размеров, очертания четкие и ровные, иногда волнистые. Широко примыкает к позвоночнику. В боковой проекции тень неврогенной опухоли в подавляющем большинстве случаев накладывается на тень позвоночника. При многопроекционном исследовании выясняется, что опухоль не отводится от позвоночника и располагается в реберно-позвоночном желобе. Неврогенная опухоль обычно не смещается при дыхании.

Лимфомы - Неравномерное расширение тени средостения с полициклическими контурами, свидетельствующее о наличие конгломератов увеличенных медиастинальных лимфоузлов.

Опухоли тимуса - доброкачественная опухоль вилочковой железы на рентгенограмме представляет собой тень овоидной или грушевидной формы, контур слегка волнистый, четкий; ассиметричное положение, слева или справа от срединной линии. Злокачественные опухоли тимуса рентгенологически проявляются тенью с бугристыми, неровными краями, распространение двухстороннее.

Целомическая киста перикарда - от 3 до 20 см. Форма полукруглая или полуовальная. Видимые контуры кисты четкие, иногда волнистые. Медиальный

контур кисты, как правило, сливается с более интенсивной тенью сердца и не дифференцируется. Примыкает к сердцу, куполу диафрагмы и передней грудной стенке. Целомические кисты перикарда часто изменяют свою форму при различных фазах дыхания, удлиняясь на вдохе и уплощаясь при выдохе.

- **Трепанобиопсия из опухоли средостения**

При цитологическом исследовании материала - увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек. При гистологическом исследовании материала - крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно – плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток.

- **Тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов**

При цитологическом исследовании материала – увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек.

11.5 Показания для консультации специалистов:

- Консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- Консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- Консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- Консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- Консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).
- Консультация нефролога – при наличии патологии со стороны мочевыделительной системы.
- Консультация фтизиатра – при подозрении на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

11.6 Дифференциальный диагноз

Нозологическая форма	Клинические проявления
Загрудиный зоб	Загрудиный зоб - это аномально низко расположенная и патологически увеличенная щитовидная железа.

	Пальпаторно определить увеличенную железу можно у верхнего края грудины или при проведении пробы Вальсавы, когда во время кашля из-за повышения внутригрудного давления происходит смещение загрудинного зоба; Рентгенологическое исследования является одним из самых информативных методов диагностики. Характерным рентгенологическим признаком загрудинного зоба является наличие затемнения в верхнем отделе переднего средостения. Более точно определить загрудинную узловую форму заболевания можно при помощи УЗИ.
Доброкачественные опухоли и кисты средостения	Доброкачественные опухоли средостения медленно увеличивается и раздвигает окружающие ткани и органы, но не прорастая внутрь. Кисты представляют собой тонкостенные, округлые образования с жидким содержимым. Различают бронхиальные, перикардиальные. Информативным методом исследования является компьютерная томография. Этот метод исследования позволяет определить его размеры, оценить толщину стенок кисты, характер содержимого, взаимоотношение с соседними анатомическими образованиями.
Целомическая киста перикарда	Целомическая киста перикарда представляет собой тонкостенную кисту, наполненную бесцветной или светло-желтой жидкостью. Для целомических кист перикарда характерно наличие округлой или овальной тени с четкими контурами, расположенной в правом, реже в левом кардио-диафрагмальном углу или в верхних отделах срединной тени. В боковой проекции тень проецируется на переднее средостение.
Аневризма аорты и сердца	Аневризма – представляет собой характерное расширение стенки артерии (реже – вены) или сердца вследствие ее истончения или растяжения. Для аневризмы характерно расширение тени сосудистого пучка. У большинства больных отмечается смещение контрастированного пищевода. УЗИ позволяет выявить наличие и размер аневризм восходящей, нисходящей аорты, дуги аорты, брюшной аорты, состояние отходящих от аорты сосудов, а также наличие порока аортального клапана, характер изменений аортальной стенки. При выполнении компьютерной томографии имеется возможность определить вовлечение в процесс крупных артерий и

	выявить признаки расслоения стенок.
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов - развивается в результате первичного заражения туберкулезом. При рентгенографии и томографии органов грудной клетки отмечаются признаки увеличения лимфатических узлов корня легкого. Клинический проявляется наличием интоксикаци, с присущими ей клиническими симптомами: субфебрильной температурой, ухудшением общего состояния, потерей аппетита, падением массы тела, потливость, плохой сон.
Саркаидоз	Саркоидоз - это системное воспалительное заболевание с поражением легких, бронхопульмональных, трахеобронхиальных, внутригрудных лимфоузлов. Одна из форм острого течения саркоидоза — синдром Лефгрена с триадой симптомов: двусторонняя внутригрудная лимфоаденопатия, узловая эритема, артралгия.

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:
Показания для плановой госпитализации:
Наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически.
Показания для экстренной госпитализации: не проводятся.

13. Цели лечения:
- Ликвидация опухолевого процесса;
- Достижение стабилизации или регрессия опухолевого процесса;
- Продление жизни пациента.

14. Тактика лечения:
Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:
- неоадъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Существует понятие "ургентная лучевая или химиотерапия". Чаще всего к ней прибегают именно при злокачественных опухолях средостения, осложненных синдромом сдавления верхней полой вены. У таких больных в виде исключения допускается начать лечение без морфологической верификации диагноза, если из-за тяжелого состояния пациента нельзя применить инвазивные методы диагностики. Решение о начале противоопухолевого лечения без морфологического подтверждения диагноза может принять только консилиум с участием хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта и рентгенолога с соответствующим оформлением этого решения в истории болезни. По мере улучшения состояния больного возобновляют попытки верификации диагноза.

Хирургическое лечение больных с опухолями средостения остается одной из сложных проблем торакальной онкологии. Это обусловлено сходством клинических и рентгенологических признаков различных по гистогенезу первичных опухолей и симулирующих их образований грудной полости, трудностью морфологической верификации диагноза, что нередко ведет к ошибкам в диагностике и лечебной тактике.
Только знание точного морфологического диагноза позволяет определить оптимальный вариант лечебной тактики.
После верификации диагноза в первую очередь следует оценить резектабельность опухоли.

14.1 Немедикаментозное лечение:

- Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на: I — строгий постельный, II — постельный, III — палатный (полупостельный) и IV — свободный (общий).
- При проведении неоадъювантной или адъювантной химиотерапии - режим III (палатный). В раннем послеоперационном периоде - режим II (постельный), с дальнейшим его расширением до III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.
- Диета. Для больных в раннем послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №15. Для пациентов получающих химиотерапию стол - №15.

14.2 Медикаментозное лечение:
Химиотерапия:
Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО средостения;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в других орагнах или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;

- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:
Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.
Абсолютные противопоказания:
- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:
- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

При проведении как неоадъювантной, так и адъювантной полихимиотерапии при опухолях средостения возможно применение следующих схем и комбинаций химиопрепаратов:
1.
Доксорубицин 40мг/м^2 в/в в 1 день
Цисплатин 50 мг/м^2 в/в в 1 день
Винкристин 0,6 мг/м^2 в/в в 3-й день
Циклофосфамид 700 мг/м^2 в/в в 4-й день
Повторение цикла каждые 4 нед при октреотид-положительной тимоме.

2.
Доксорубицин 50мг/м^2 в/в в 1 день
Цисплатин 30 мг/м^2 в/в в 1-3 день
Повторение цикла каждые 3 нед.

3.
Цисплатин 50 мг/м^2 в/в в 1-й день
Доксорубицин 50мг/м^2 в/в в 1 день
Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в в 1-й день
Повторение цикла каждые 3 нед.

4.
Цисплатин 30 мг/м^2 в/в в 1-3 день
Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в в 1-й день
Доксорубицин 20мг/м^2/сут постоянная инфузия
Преднизолон 100мг внутрь в 1 – 5 день
Повторение цикла каждые 3 нед.

5.
Цисплатин 80 мг/м^2 в/в в 1-й день
Этопозид 120 мг/м^2 в/в в 1-3 день
Повторение цикла каждые 3 нед.

6.
Этопозид 75 мг/м^2 в/в в 1-4-й день
Ифосфомид 1,2 мг/м^2 в/в в 1-4-й день
Месна 240 мг/м^2 в/в 3 раза в сутки в 1-4-й день
Цисплатин 20 мг/м^2 в/в в 1-4-й день
Повторение цикла каждые 3 нед.

7.
Доксорубицин 40мг/м^2 в/в в 1 день
Цисплатин 50 мг/м^2 в/в в 1-й день
Ифосфамид 1мг/м^2 в/в во 2-й и 3-й дни + месна по схеме.
Повторение цикла каждые 3 нед.

8.
Темозоломид 150 мг/м^2 внутрь в 1-7-й день, перерыв 1 нед., затем повторение.
Талидомид 50 – 400 мг/м^2 внутрь ежедневно.

9.
Карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день
Паклитаксел 175мг/м^2 в 1-й день
Повторение цикла каждые 3 нед.

10.
Гемцитабин 1г/м^2 в 1-й и 8-й дни
Капецитабин 650мг/м^2 2 раза в день с 1-14 дни

14.3 Хирургическое вмешательство.

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое на амбулаторном уровне: нет.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое на стационарном уровне:

Вид операции	**Показания**
Диагностическая операция	С целью верификации диагноза, проведение открытой или торакоскопической операции для взятия биопсийного материала на морфологическое исследование.
Радикальное удаление	Злокачественные опухоли без инвазии окружающих органов, не склонные к лимфогенному метастазированию (за исключением тимогенных)
Расширенное радикальное удаление	Злокачественные опухоли без и с ограниченной инвазией окружающих органов, склонные к лимфогенному метастазированию; опухоли вилочковой железы
Комбинированное радикальное удаление	Злокачественные опухоли с инвазией окружающих структур (за исключением опухолей, высокочувствительных к химиолучевой терапии)
Декомпрессия средостения	Опухоли, высокочувствительные к химиолучевой терапии, с инвазией окружающих структур; невозможность комбинированного радикального удаления злокачественной опухоли
Паллиативная операция	Удаление торакотомно - стернотомным доступами основной массы опухоли

Абсолютные противопоказания к хирургическому лечению:

- выраженный синдром сдавления верхней полой вены II-Ш степени (расширения вен шеи, лица, грудной стенки, цианоз, венозное давление свыше 200 мм. рт. ст.);
- метастазы в отдаленных органах, исключая надключичные и подмышечные лимфатические узлы;
- рентгенологический и эндоскопический выявляемое прорастание опухолью пищевода (необходимо оценить возможность его резекции);
- рентгенологические и эндоскопические симптомы прорастания трахеи и главных бронхов;

В случае отсутствия морфологической верификации диагноза и абсолютных противопоказаний к оперативному лечению начинают с хирургического этапа. Такая же тактика оправдана при злокачественных тимомах I-II стадии и неврогенных опухолях заднего средостения, имеющих четкие контуры. Больным с целомическими кистами перикарда показано хирургическое лечение. Бронхогенные и энтерогенные кисты склонны к кровотечению и нагноению, а возможность их малигнизации диктуют хирургический метод лечения.

Злокачественные опухоли в резектабельных стадиях, при установленном морфологическом диагнозе предпочтительнее лечить комбинированным методом (оперативное удаление опухоли в сочетании с лучевой терапией) при радиочувствительных формах поражения (эпителиальные и лимфоидные тимомы, ангиосаркома, рабдомиосаркома, липосаркома). После радикального удаления радиорезистентных опухолей (фибросаркомы, хондросаркомы, карциноиды, злокачественные шваномы, лейомиосаркомы) послеоперационное облучение не показано. Последовательность проведения лечебных мероприятий определяются индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Под радикальной операцией при злокачественных опухолях средостения следует подразумевать полное удаление опухоли вместе с оболочками и окружающей жировой клетчаткой, часто с резекцией структур и органов, в которые она прорастает (легкие, перикард, нервы, сосуды и др.). После паллиативных операций и пробных торакотомий и стернотомий показано облучение по радикальной программе даже при радиорезистентных опухолях, так как это единственный шанс помочь больным.

При нерезектабельных злокачественных опухолях средостения в зависимости от результатов облучения, проведенного по радикальной программе, и гистогенеза опухоли в последующем оценивают целесообразность общерезорбтивной химиотерапии.

При злокачественной лимфоме с изолированным поражением средостения, установленной при срочном гистологическом исследовании, даже резектабельных формах лечебная тактика может быть двоякой: удаление опухоли либо завершение хирургического этапа биопсией. В обоих ситуациях назначают соответствующие варианты консервативного противоопухолевого лечения.

При относительно ограниченных формах лимфогранулематоза, злокачественных лимфомах, а также злокачественной тимоме, резектабельность которой сомнительна, лечение начинают с полихимиотерапии. Подобная тактика способствует купированию общих симптомов заболевания, уменьшению опухолевых масс, а в дальнейшем сокращению размеров полей облучения средостения и соответственно снижению вероятности развития осложнений со стороны жизненноважных органов. В случаях неполной резорбции новообразования возможно оперативное вмешательство, удаление "остаточной опухоли" гистологическое исследование которой определяет дальнейшую тактику.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;

Частичный эффект – уменьшение очагов на 30% и более;
Прогрессирование – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
Стабилизация – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

14.4 Другие виды лечения.
14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: лучевая терапия

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия.
Виды лучевой терапии:
- конвекциональная
- комформная

Предоперационная лучевая терапия: на область средостения по 2 Гр ежедневно до СОД 38-40 Гр.

Показания к лучевой терапии:
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отказа пациента от операции;

Противопоказания к лучевой терапии:
Абсолютные противопоказания:
- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:
- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Паллиативная помощь:
- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден

протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой помощи: нет

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:
в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 5 лет.
Методы обследования:

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови)
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест)
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения

15. Профилактические мероприятия

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:

1. Карасаев Махсот Исмагулович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра торакальной онкологии.
2. Баймухаметов Эмиль Таргынович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра торакальной онкологии.
3. Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии.
4. Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий дневным стационаром химиотерапии.
5. Габбасова Сауле Тлембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением гемобластозов;
6. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание конфликта интересов: нет

18. Рецензенты: Кайдаров Бахыт Касенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»;

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

20. Список использованной литературы:

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва 2015г;
2. Tu Lai-Hui, Wu Tao, Jian-Ming Acad. J. Second Mil. Med. Univ.-2003;
3. Xue Zhi-giang,Wang Ru-wen. Chin. J. Clin. Thorac. And Cardiol. Surg.-2003.
4. Okumura Meinoshi, Ohta Mitsunori Jap.J. Thorac. and Cardiov. Surg.-2001;.
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;
6. Лучевая терапия. Учебник. Г.Е. Труфанова «ГЭОТАР Медицина»2012г;
7. Основы лучевой терапии. Россия, РОНЦ им Н. Блохина, Москва 2012г;
8. Гагуа РО, Мачарашвили Л.И. Грудн. и серд-сосуд.хирургия. 2002;