

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗНИЦЫ

1. Вводная часть

1.1 Код (ы) протокола МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
С 69.5	Злокачественное новообразование слезной железы и протока
С 69.6	Злокачественное новообразование глазницы
С 69.8	Поражения глаза и придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированная частичная тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВГД	внутриглазное давление
ВЯВ	внутренняя яремная вена
ВСМП	высоко-специализированная медицинская помощь
Гр	грей
ДЗН	диск зрительного нерва
ДТС	дисплазия тяжелой степени
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование
ЗН	зрительный нерв
ЗДЗН	застойный диск зрительного нерва
ИФА	иммуноферментный анализ;
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия

МРТ	магнитно-резонансная томография
МДГ	мультидисциплинарная группа
МНО	международное нормализованное отношение;
НСА	внутренняя яремная вена
ООД	областной онкологический диспансер
ППН	придаточные пазухи носа
ПТИ	протромбиновый индекс;
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
СОД	суммарно-очаговая доза
ССС	сердечно-сосудистая система;
РОД	разовая очаговая доза
ФФиШК	фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки;
ХТ	химиотерапия
ЦОГиШ	центр опухолей головы и шеи
ЭКГ	электрокардиография;
ЭХОКГ	эхокардиография УЗИ сердца;
Rh	резус фактор крови;
РФМК	растворимые комплексы фибрин-мономер;
СЗП	свежезамороженная плазма
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований.
2D RTC	2D Radiotherapy Conventional-2-х мерная конвенциональная (обычная, стандартная) лучевая терапия
3D CRT	3D Conformal Radiotherapy) - 3-х мерная конформная ЛТ
PTV	Planning Target Volume – планируемый объем мишени
CTV	Clinical Target Volume – клинический объем мишени
GTV	Gross Tumor Volume – клинически определяемая первичная опухоль по данным осмотра и рентгенографии
OR	organrisk – органы риска
MLC	Multileaf Collimator – многолепестковый коллиматор
IORT	Intraoperative Radiotherapy – интраоперационная лучевая терапия
IMRT	Intensity Modulate Radiotherapy – интенсивно-модулированная лучевая терапия
IGRT	Image Guided Radiotherapy – лучевая терапия управляемая по изображениям
ECLIPSE	система дозиметрического планирования Эклипс
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine- отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов
CBCT	Cone Beam Computed Tomography)- компьютерная томография широким пучком
Aria	информационно-управляющая система Ариа

1.4 Пользователи протокола: врачи онкологи, офтальмологи, челюстно-лицевые хирурги, отоларингологи, общие хирурги, ВОП.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
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.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение:

Злокачественные новообразования глазницы - злокачественное поражение орбиты.

NB! В протоколе не рассматриваются метастатические опухоли орбиты.

Злокачественные новообразования орбиты составляют примерно 1/3 от всех ее опухолей. Они могут быть первичными, вторичными (прорастающими в орбиту с соседних анатомических структур, чаще всего из придаточных пазух носа) и метастатическими. Из первичных злокачественных опухолей орбиты наиболее часто встречаются рак слезной железы, саркомы и лимфомы [9,21] (УД А).

Анатомические части орбиты – глазное яблоко и его вспомогательные органы: мышцы, связки и фасции; надкостница глазницы; жировая клетчатка; веки, конъюнктивы; слезный аппарат (слезная железа, каналы, мешок).

1.8 Классификация:

В настоящее время разработана клиническая классификация по TNM только для рака слезной железы и саркомы глазницы [37] (УДА).

Клиническая классификация рака слезной железы.

Клиническая классификация TNM

T – первичная опухоль

Tx – оценка первичной опухоли невозможна

To – первичная опухоль не обнаружена

T1 – опухоль размерами до 2,5 см, ограниченная в пределах слезной железы.

T2 – опухоль размерами 2,5-5 см, ограниченная в пределах слезной железы

T3 – опухоль с поражением надкостницы

T3a – опухоль размерами до 5 см с поражением надкостницы слезной ямки

T3b – опухоль размерами более 5 см с поражением надкостницы

T4 – опухоль с распространением на мягкие ткани глазницы, зрительный нерв или глазное яблоко с наличием или отсутствием поражения кости, опухоль с распространением за пределы глазницы и поражением соседних тканей и органов, включая головной мозг. В каждом случае необходимо гистологическое подтверждение диагноза рака слезной железы и выделение гистологического типа опухоли.

Клиническая классификация саркомы глазницы

Представленная ниже классификация применима только для сарком мягких тканей и костей глазницы. В каждом случае необходимо гистологическое подтверждение диагноза и выделение гистологического типа опухоли.

<p>Клиническая классификация Т N M:</p> <p>Т - первичная опухоль</p> <p>Тх- оценка первичной опухоли невозможна</p> <p>То- первичная опухоль не обнаружена</p> <p>Т1- опухоль размерами до 15 мм</p> <p>Т2- опухоль размерами более 15 мм</p> <p>Т3- опухоль любых размеров с поражением стенок глазницы и/или иных ее тканей</p> <p>Т4- опухоль с поражением глазного яблока или соседних структур-век, височной ямки, носовой полости, придаточных пазух носа и/или головного мозга</p> <p>N1-регионарные метастазы имеются</p>
<p style="text-align: center;">Регионарные лимфатические узлы</p> <p>Регионарными лимфатическими узлами для орбиты являются околоушные лимфоузлы, подчелюстные, шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи.</p> <p style="text-align: center;">N – регионарные лимфатические узлы</p> <p>N x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов</p> <p>No – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов</p> <p>N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении</p> <p>N2 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении</p> <p>N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении</p> <p>N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении</p> <p>N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении</p> <p>N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении</p>
<p style="text-align: center;">М – отдаленные метастазы</p> <p><i>MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов</i></p> <p><i>M 0 – нет признаков отдаленных метастазов</i></p> <p>M1 – имеются отдаленные метастазы</p>
<p>Патоморфологическая классификация pT – критерии выделения категории pT соответствуют таковым для категории T.</p>

Группировка по стадиям при опухолях орбиты – в настоящее время не разработана.

В практике применяются общие характеристики стадий злокачественных опухолей, принятых в международной практике

- **Стадия 0** – «рак in situ» (рак на месте). Это небольшая опухоль, которая не прорастает в соседние ткани. Она как бы находится в равновесии, в каждый момент времени погибает и образуется снова одинаковое количество опухолевых клеток;
- **Стадия I, II, III** – чем больше номер стадии, тем больше размеры первичной опухоли, ее распространение на регионарные лимфатические узлы и соседние органы;
- **Стадия IV** – характеризуется наличием отдаленных метастазов.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Ранняя диагностика опухолей данной локализации, в силу бессимптомного течения, затруднительна. Тесная связь между отдельными анатомическими областями способствует быстрому распространению опухоли по воздухоносным полостям и

естественным отверстиям черепа, что определяет специфику их лечения [21,18,9, 10] (УДА).

Наиболее ранним и частым симптомом сарком орбиты является вначале преходящий, а затем постоянный отек верхнего века. Первым симптомом может быть диплопия, в дальнейшем появляются чувство тяжести, болезненность при движении глазного яблока, парестезии в области лица, головы. Выраженная стадия саркомы характеризуется экзофтальмом, смещением и ограничением подвижности глазного яблока [8,9,10, 21] (УДА).

Жалобы:

- на отек (припухлость) верхнего века;
- опущение верхнего века (птоз);
- появление опухолевого образования в орбите;
- нарушение подвижности глазного яблока, косоглазие;
- покраснение глазного яблока;
- экзофтальм (проптоз, протрузия);
- боли в глазу, головные боли;
- снижение зрения вплоть до слепоты;
- нарушение подвижности глазного яблока, косоглазие;
- костный дефект височной стенки орбиты;
- деформация лица.

Анамнез:

I-II стадия – жалобы на изменение глазной щели за счет легкого невоспалительного отека верхнего века(припухлость), небольшой птоз в сочетании с хемозом. Сглаженность верхней орбито-пальпебральной складки. За счет прорастания опухоли через капсулу слезной железы в ближайшие ткани рано нарушаются функции экстраокулярных мышц у больных появляются на косоглазие, нарушение подвижности глаза в стороны. Компрессия глазного яблока опухолью и удлинения его передне-задней оси вызывает миопический астигматизм. Экзофтальм и смещение глазного яблока еще пока слабо выражены. Пальпаторно под верхним и верхне-наружном краем орбиты удается определить неподвижное плотное образование с неровной, бугристой поверхностью.

На КТ определяется – дополнительное опухолевое образование неправильной формы с нечеткими и неровными контурами в области слезной железы, при второй стадии возможно разрушение участка костной ткани.

III стадия – жалобы на экзофтальм со смещением к носу или вниз, репозиция затруднена. Пальпаторно в верхне-наружном квадранте – бугристое образование, не смещаемое по отношению к подлежащим тканям. Имеется тенденция к периневральному распространению. Жалобы на сильные боли в орбите за счет компрессии опухолью чувствительных нервов. На КТ – без контрастного усиления: изоденное солидное образование гомогенной структуры, не содержит обызвествлений. На фоне увеличенной в размерах орбиты прилежащие костные структуры с признаками разрушения чаще в верхненаружной, верхней и наружной стенках орбиты. На МРТ T1-ВИ: солидное образование гомогенной структуры, изоинтенсивный МР-сигнал. T2-ВИ: интенсивность МР-сигнала переменчива: чаще изоинтенсивна, гипоинтенсивные опухоли обычно являются гиперцеллюлярными и

относятся к базалиодному подтипу. УЗИ семиотика: Эхо структура слезной железы неоднородная, эрозивные изменения прилежащих костных структур, изо – или гипоехогенное образование.

IV стадия – жалобы на более выраженный экзофтальм со смещением к носу, репозиция- резко затруднена, почти отсутствует, Жалобы на головные боли, птоз, ограничение подвижности глазного яблока. Пациенты жалуются на покраснение глазного яблока (красный хемоз конъюнктивы), снижается острота зрения, вплоть до слепоты за счет атрофии зрительного нерва.

На КТ или МРТ определяется – дополнительное опухолевое образование занимающее полость орбиты, распространяющееся на любую из следующих структур: на лобную пазуху, подвисочную ямку, полость черепа. Возможны метастазы в регионарные лимфоузлы, легкие, позвоночник.

Лабораторные показатели при различных стадиях заболевания могут быть в пределах нормы.

Физикальное обследование:

- внешний осмотр лица, симметричность и конфигурация лица (асимметрия лица за счет опухолевой деформации мягких тканей, органа, прорастания и инфильтрации опухоли, нарушение функциональной деятельности органа);
- экзофтальмометрия с определением степени выстояния глазных яблок;
- пальпаторное исследование орбиты, определение нарушений подвижности глазного яблока в стороны;
- визометрия – определение остроты зрения обоих глаз;
- тонометрия – определение внутриглазного давления;
- периметрия (по показаниям) – определение нарушений полей зрения
- пальпаторное исследование лимфатических узлов подчелюстной области, шеи с обеих сторон (для наличия или отсутствия регионарных метастазов в лимфоузлах).

Лабораторные исследования:

- цитология – включает тонкоигольную аспирационную биопсию (ТИАБ) образования орбиты, лимфоузла, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и цитологическое исследование опухоли для определения морфологической структуры опухоли; ТИАБ с цитологическим исследованием возможна при локализации опухоли в переднем отделе орбиты.

NB! При расположении опухоли у вершины орбиты проведение аспирации сопряжено с опасностью повреждения глаза [6,9,17] (УДА).

При подозрении на меланому ТИАБ проводить противопоказано из-за угрозы диссеминации опухоли глазницы [9,10,6, 17] (УД А).

- гистология – включает биопсию опухолевой ткани с опухоли орбиты с целью определения морфологической структуры опухоли и степени ее злокачественности (гистологическая дифференцировка G).

Инструментальные исследования:

- КТ/МРТ орбит, полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти, клеток решетчатого лабиринта – для определения локализации опухолевого процесса, ее распространенности в прилежащие органы и ткани;
- УЗИ орбит – для определения эхо-структуры и степени васкуляризации опухоли;

- рентгенография органов грудной клетки – для исключения отдаленных метастазов в средостении или других сопутствующих заболеваний;
- пункционная биопсия опухоли орбиты, лимфоузла, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и цитологическое исследование опухоли для определения морфологической структуры опухоли;
- биопсию опухолевой ткани с орбиты, лимфоузла с целью определения морфологической структуры опухоли и степени ее злокачественности (гистологическая дифференцировка G);
- интраоперационная диагностика включает – биопсию опухолевой ткани, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

Показания для консультации специалистов:

- консультация узких специалистов – по показаниям.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований и обоснование дополнительных исследований [9,13,38,39](УД А):

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Опухолеподобные заболевания орбиты: псевдотумор орбиты, миозит, гранулематоз Вегенера, саркоидоз	Псевдотумор – образование воспалительной природы, которое может локализоваться в любом отделе орбиты. Кардинальных симптомов, отличающих псевдотумор от злокачественной опухоли – не существует. При локализации процесса у вершины орбиты – зрительные расстройства, оптическая нейропатия.	На КТ – резко увеличенные в размерах, отечные экстраокулярные мышцы, отек ретробульбарной клетчатки, болезненный экзофтальм. Отсутствуют признаки разрушения костных стенок орбиты, что обычно наблюдается при раке. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.	Клинически: болезненный проптоз без лихорадки или повышения уровня лейкоцитов в крови. При миозите – расширение мышечного конуса и накопление им контрастного вещества. Отличие злокачественной опухоли орбиты от псевдотумора в том, что при раке экзофтальм односторонний, смещение глазного яблока в противоположную сторону от места поражения. Псевдотумор иногда может быть билатеральным.
Гранулематоз Вегенера	Тяжелейшая патология аутоиммунного характера. Начинается постепенно, проходит в три этапа. На первом – обнаруживается локальное поражение верхних дыхательных путей, среднего уха и органа зрения. Затем поражаются внутренние органы, постоянная лихорадка, потеря массы тела. Третий этап - терминальный с признаками легочно-сердечной и почечной недостаточности. Прогноз и для зрения и для жизни тяжелый. Характерна триада: некротические	КТ, МРТ орбит, пункционная биопсия орбиты с морфологическим исследованием пунктата. КТ ОГК, УЗИ почек. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.	При рентгенографической картина карциномы слизистой оболочки имеет место дефект кортикальной пластинки. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие, лакунообразной формы. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие. Реактивных изменений со стороны кости карцинома не вызывает. При карциноме орбиты отсутствует характерная для болезни Вегенера триада симптомов.

	гранулемы верхних и нижних дыхательных путей, гломерулонефрит и некротизирующий васкулит.		
Саркаидоз	Системное гранулематозное заболевание, природа неизвестна. Возможно избирательное поражение орбиты. Саркаидозные гранулемы, распространяющиеся у вершины орбиты трудно диагностировать	Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.	Характерна триада симптомов: поражение кожи в виде бляшек и узлов, медиастанальная аденопатия и разрежение костей дистальных фаланг пальцев рук
Дермоидная киста орбиты	Появляется у детей в возрасте до 5 лет, однако лишь 40% из них обращаются за помощью после 18 лет. Растет крайне медленно. Располагается в области костных швов, чаще верхневнутренний квадрант орбиты. Чаще не формирует экзофтальма. Безболезненный отек верхнего века соответственно расположению кисты. Однако одна из разновидностей – котомковидная дермоидная киста орбиты может вызвать экзофтальм со смещением.	На КТ визуализируется не только измененные костные стенки, но и сама киста с капсулой. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения	Лучевая диагностика: наиболее типичная черта: паренхима образования частично или полностью представлена жировой тканью. Объемное образование с четкими контурами, локализующееся в верхней части глазницы, чаще в области лобно-скулового шва, не накапливает контраст. Истончение и углубление костного края орбиты в зоне расположения кисты. При котомковидной кисте орбита увеличена в размерах, в наружной стенке за скуловым отростком – овальный костный дефект. При злокачественной опухоли слезной железы – инвазивная опухоль, локализующаяся в верхне-латеральном квадранте орбиты вне мышечного конуса.
Плеоморфная аденома слезной железы	Наиболее распространенная доброкачественная опухоль слезной железы. 2% всех новообразований	КТ, МРТ орбит, пункционная биопсия орбиты с морфологическим исследованием	Медленно прогрессирующий безболезненный проптоз. Смещение глазного яблока книзу и медиально.

	орбиты. 50% всех новообразований слезной железы. Более 95% всех доброкачественных новообразований орбиты.	пунктата. Лучевая диагностика: типичный симптом – объемное образование слезной железы, сопровождающееся ее диффузным увеличением с remodelированием прилежащих костных структур. Локализация: передневерхний экстракональный сегмент орбиты, в большинстве случаев опухоль формируется в орбитальной доле слезной железы. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического исследования	УЗИ – семиотика: А-сканирование-внутренняя структура правильная, эхогенность от средней до высокой. В-сканирование – образование с гладкими контурами, окружено псевдокапсулой, неэластичное, может содержать кистозные включения. КТ-семиотика: Экскавация костных структур, формирующих слезную ямку (2/3 случаев). Точечные обызвествления в толще опухоли (1/3 случаев)
<i>Лимфопролиферативные заболевания:</i> лимфоидная гиперплазия, неходжкинская лимфома.	К ним относятся как доброкачественные, так и злокачественные образования. Лимфоидная гиперплазия(10-40%): реактивная гиперплазия, доброкачественная поликлональная, атипическая гиперплазия. Наиболее распространенной лимфомой глазницы является лимфома, формирующаяся из ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT); диффузная крупноклеточная лимфома из В-клеток, как правило, системный лимфопролиферативный процесс; прочие: лимфома Буркитта, Т-клеточная лимфома. Локализуется в переднем экстракональном отделе	КТ, МРТ орбит, УЗИ лимфоузлов регионарных зон. Биохимический анализ крови: ЛДГ, щелочная фосфатаза. Цитологическое исследование пунктата не информативно, необходимо гистологическое исследование с ИГХ. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения	Наиболее типичное проявление: бессимптомное образование в переднем отделе орбиты. В 50% случаях отмечается смещение глазного яблока книзу. При поражении конъюнктивы опухоль визуализируется при офтальмоскопическом осмотре. Поражение кожи нетипично (его наличие характерно для Т - клеточных лимфом и лейкозов. Около 50% лимфопролиферативных заболеваний глазницы прогрессируют в системную неходжкинскую лимфому. Нередко сочетается с НХЛ другой локализации.

	орбиты; центр образования проецируется в в верхнелатеральный квадрант, со стелящимся распространением в другие отделы глазницы. В процесс часто вовлекается слезная железа. В 25% случаев поражаются обе глазницы при высоком гистологическом классе опухоли. Встречаются диффузные инфильтративные формы роста с распространением на интракональные мышцы или зрительные нервы.		
<i>Кавернозная гемангиома орбиты</i>	Объемное образование орбиты, состоящее из расширенных сосудов, интенсивно накапливающее контрастное вещество. В 80 % случаях локализуется интраконально. Ограничено псевдокапсулой, состоящей из компремированных прилежащих структур	На УЗИ – гиперэхогенное неоднородное ретробульбарное образование. При доплерографии в его структуре определяются участки пониженного кровотока и низкой резистентности. На МРТ с контрастом – раннее неомогенное накопление контрастного вещества центральными отделами, которое со временем становится однородным. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения	Симптомы: безболезненный проптоз, диплопия, ухудшение зрения, повышение ВГД. На глазном дне – стрии сетчатки. Возраст больных от 10-60 лет. Растет медленно, прогрессивно увеличиваясь в размерах, в отличие от капиллярных гемангиом, которые склонны к спонтанному регрессу. В некоторых случаях сдавливает структуры орбиты и приводит к ремоделированию кости. В период беременности растет быстрее.
<i>Менингиома зрительного нерва</i>	Доброкачественная, медленно растущая опухоль, произрастающая из паутинных клеток оболочки интраорбитальной части зрительного нерва. Из всех	На КТ – срезах типично наличие линейных или точечных обызветлений. Дифференциальная диагностика проводится на основании	Типичное проявление: односторонняя утрата зрения, проптоз. Чаще болеют женщины среднего и старшего возраста. Рентгенологический мимптом» трамвайных рельс» отражает

	<p>менингиом глазницы 10% являются первичными, 90% являются вторичными и образуются из структур, прилежащих к орбите (краниорбитальные).</p> <p>Форма: тубулярная (65%)>на ножке (25%)>веретеновидная (10%). Формируется вокруг нерва. Реже эксцентрично или имеет ножку</p>	морфологического заключения	<p>накопление контрастного вещества по сторонам гиподенсного зрительного нерва. Типичный признак – скопление спинномозговой жидкости под оболочкой дистальной части зрительного нерва-периоптическая киста.</p>
Субпериостальный абсцесс орбиты	<p>Скопление гноя между бумажной пластинкой и надкостницей орбиты, обычно у медиальной стенки глазницы. Источник воспаления: синусит ячеек лабиринта решетчатой кости и верхнечелюстной пазухи.</p> <p>Реже – бактериальная септицемия, инфекция кожи, проникающее ранение. Синусит вызывает периостит стенок орбиты, развивается флегмона орбиты и целлюлит клетчатки. Затем формируется субпериостальный абсцесс. Это редкое осложнение синусита</p>	<p>КТ орбиты. ОАК., бактериологический посев отделяемого конъюнктивы или с поверхности раны. Проведение терапии антибиотиками IV ряда и наружное дренирование абсцесса помогают в постановке правильного диагноза.</p>	<p>Типичное проявление: болезненный экзофтальм, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, лихорадка. Отек параорбитальной клетчатки с эритемой, снижением зрения.</p> <p>На КТ-срезах с контрастированием имеет вид гиподенсного чечевицеобразного скопления жидкости, иногда с наличием газа, с краевым накоплением контрастного вещества, которое расположено вдоль медиальной стенки орбиты, сопровождается латеральным смещением медиальной прямой мышцы.</p>

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

При обнаружении своевременное направление онкологический диспансер профильному специалисту и лечение на догоспитальном уровне симптоматическое.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим III;
- Диета – стол № 15.

3.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

№ п/п	МНН препарата	Способ применения	УД
противомикробное средство для профилактики п/о воспаления переднего отрезка глаза			
1.	Тобрамицин 0,3%, глазные капли	по 2 капле 6 раз в день, 10 дней	С [6]
синтетический глюкокортикостероид оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, средство для профилактики п/о воспаления глаза и глазницы			
2.	дексаметазон 0,4%, капли глазные, мазь глазная 0,1%,	по 2 капле 2-3 раза в день, 10 дней. Мазь за нижнее веко 1-2 раза в день.	С [6]
антибактериальное средство для профилактики послеоперационного воспаления глаза и глазницы			
3.	цефазолин 500 мг, 1000 мг	в/м, 1 раз в день, 7 дней	С [6]
противомикробное средство для профилактики п/о воспаления глаза и глазницы			
4.	метронидазол 500 мг	в/в, 1 раз в день, 5 дней	С [6]
противовоспалительное средство для профилактики послеоперационного воспаления переднего отрезка глаза			
5.	диклофенак натрия 0,1% /5,0 мл	по 2 капли 3 раза в день, 15 дней	С [6]
При системном применении оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антитоксическое и иммунодепрессивное действие			
6.	метилпреднизолон 125 мг, 500 мг	в/в 1 раз в день, 3 дня	Д-С [6]

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- целью диспансерного наблюдения является:
 - 1) предупреждение осложнений (атрофия зрительного нерва, кератит, ксероз роговицы) при органосохранном лечении, после экзентерации орбиты – предупреждение присоединения вторичной инфекции, кровотечения;
 - 2) раннее выявление метастазов, рецидива опухоли и своевременное направление к онкологу в ООД.

- наблюдение в онкодиспансере у онкохирурга – 1 раз каждые 3 месяца в течение первого года (4 посещения), далее 1 раз в пол года (2 раза в год);
- в случаях сохраненного глазного яблока наблюдение в амбулаторном уровне по месту жительства у офтальмолога – 1 раз, каждые 3 месяца в течение первого года (4 посещения).

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 3 лет.

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях);
- наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов);
- рентгенография органов грудной клетки – 1 раз в 3 месяца, в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и 1 раз в год в 3-й год.
- УЗИ лимфатических узлов – 1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев, во 2-й год наблюдения и 1 раз в год в 3-й год.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

После органосохранного лечения:

Объективные признаки отсутствия опухоли, регрессии опухоли, МТС.

- отсутствие экзофтальма;
- отсутствие деформаций и косоглазия;
- устранение двоения в глазу;
- восстановление объема подвижности глазного яблока;
- уменьшение отека периорбиты.

После экзентерации орбиты:

- отсутствие остаточной опухоли, УЗИ данные об отсутствии метастазов и рецидива;
- КТ, МРТ данные об отсутствии отдаленных метастазов;
- удовлетворительные показатели ОАК, ОАМ, биохимических показателей крови;
- адекватное (без нагноения) заживление послеоперационной раны орбиты;
- относительно удовлетворительное состояние больного.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие у больного морфологически верифицированной злокачественной опухоли орбиты, подлежащего специализированному лечению со II клинической группой;

- больные без морфологической верификации, но имеющие клинικο-диагностические данные злокачественной опухоли орбиты, для проведения лечебно-диагностической операции.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- наличие у больного морфологически верифицированной злокачественной опухоли орбиты, подлежащего специализированному лечению с кровотечением или болевым синдромом при II клинической группе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения:

- уточнение диагноза;
- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

Мультидисциплинарный подход:

Первоначальная оценка и разработка лечебного плана для пациента требует мультидисциплинарную группу (МДГ) врачей с опытом в лечении данной группы пациентов. Так же введение и предотвращений последствий радикальной хирургии, ЛТ и ХТ должно осуществляться специалистами знающими данные заболевания – это хирург-онколог опухолей головы и шеи, офтальмоонколог, радиолог и химиотерапевт.

5.1 Тактика ведения:

Гистологическая форма	Стадия по TNM	Тактика лечения
плоскоклеточная карцинома	T1-T2,N0	Операция-орбитотомия, +ПХТ(4-6 курсов)
аденокарцинома		
рак слезной железы		
инфантильная эмбриональная карцинома.	T3-4,N0,любая стадия T,N +	Операция (удаление опухоли, экзентерация) +ПХТ+ЛТ
злокачественная фиброзная гистиоцитома.		

NB! по Материалам конференции NCCN, США, 2006.

Лечение злокачественных опухолей орбиты в зависимости от стадии:

I–II стадии (T1–2 N0).

Лечение комбинированное: Оперативное вмешательство различными доступами с послеоперационной дистанционной лучевой терапией в СОД 60-70 Гр на очаг. При низкодифференцированных опухолях – облучение зоны регионарных метастазов на стороне опухоли в СОД 66-70 Гр, неоадыювантные курсы полихимиотерапии с последующим оперативным лечением, противорецидивные курсы полихимиотерапии в после операционном периоде [32,59,46,49,47,26,67] (УД А);

III стадия (T1–2 N1 M0).

Лечение комбинированное: операция наружным доступом+ дистанционная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр на послеоперационное ложе первичной опухоли. Зоны регионарного метастазирования на стороне опухоли облучаются в СОД 50 Гр. В случае недостаточной эффективности лучевого лечения – радикальная шейная

диссекция. В послеоперационном периоде противорецидивные адъювантные курсы полихимиотерапии [32,59,46,49,47,26,67] (УД А);

III–IV А стадии (T3–4 N0–3 M0).

Вариант I: Лечение комплексное – оперативное вмешательство различными доступами с послеоперационной дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр на основной очаг и адъювантные курсы химиотерапии [32,59,46,49,47,26,67] (УД – А);

Вариант II: При наличии противопоказаний к операции и отказе больного от операции неоадъювантные курсы полихимиотерапии, дистанционная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр на очаг и 66-70 Гр на зону регионарных лимфатических узлов на стороне поражения (N0) [2,32,59] (УД А);

Вариант III: Неоадъювантная полихимиотерапия и лучевая терапия на основной очаг СОД 50-70 Гр. [3,22,33] (УД В);

Вариант IV: Предоперационная лучевая терапия на фоне радиомодифицирующих свойств + операция различными доступами, послеоперационные курсы полихимиотерапии [33] (УД А), [3] (УД В);

IVB стадия Паллиативная лучевая терапия или химиотерапия в условиях ООД [33,59] (УД А).

Лечение клинически определяемых регионарных метастазов:

Хирургическое вмешательство при наличии регионарных метастазов определяется степенью распространения опухоли при первоначальном стадировании. Эти рекомендации применяются к проведению шейной диссекции как части операции на первичной опухоли. В целом пациентам, которым проводят удаление первичной опухоли, будут проводить шейную диссекцию на стороне поражения, так как эти лимфоузлы имеют наибольший риск опухолевого поражения.

Тип диссекции шеи (радикальная, модифицированная или селективная) определяется в соответствии с дооперационным клиническим стадированием и усмотрением хирурга. Она основана на первоначальном дооперационном стадировании

- N1 – селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция;
- N2 - селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция;
- N3 – модифицированная или радикальная шейная диссекция.

Лечение рецидивных метастатических раков:

Операбельные первичные раки необходимо повторно радикально удалять, если это технически выполнимо, также необходимо выполнять спасательную операцию при рецидиве регионарных метастазов после лечения. При регионарных метастазах и отсутствии предыдущего лечения необходимо проводить формальную шейную диссекцию или модифицированную диссекцию в зависимости от клинической ситуации. Клинически обоснованным также является проведение нехирургического лечения [32,59] (УД А).

5.2 Немедикаментозное лечение:

- **Режим** больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

- **Диета** – Стол №15, после хирургического лечения Стол №1, при сопутствующей патологии сахарном диабете Стол №9.
- **Лучевое и химиотерапевтическое лечение** зависит от факторов, связанных с характеристикой опухоли и общего состояния пациента. Основными целями терапии являются излечение от опухоли, сохранение или восстановление функций органов, уменьшение осложнений лечения. Для успешного исхода лечения требуется, как правило, мультидисциплинарный подход. Химиотерапевтическое и лучевое лечение должны быть хорошо организованными и контролироваться химиотерапевтами и радиологами, имеющими знания об особенностях лечения и осложнений у данного контингента больных.

Целью лучевой терапии является постлучевая регрессия остаточной опухоли (радикальная программа облучения) или предотвращение рецидива.

Методики лучевой терапии при злокачественных опухолях орбиты:

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2DRTC);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3DCRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT) (данная технология на данный момент не применяется).

В настоящее время стандартом лучевой терапии становится 2D-RTC- 2-х мерная конвенциональная (обычная, стандартная) лучевая терапия, 3D CRT – конформная лучевая терапия, IMRT- интенсивно-модулированная лучевая терапия, IGRT – лучевая терапия, управляемая по изображениям, которая требует использования 3D планирования облучения и применение линейных ускорителей с многолепестковыми коллиматорами. ЛТ применяется как самостоятельный вид лечения и в комбинации с другими методами, чаще всего с хирургическим. В настоящее время не выявлено существенных различий по локальному контролю, отдаленному метастазированию и общей выживаемости в группах предоперационной и послеоперационной ЛТ.

ЛТ терапия может быть назначена радиологом только после определения цитологического или гистологического, а часто иммуногистохимического типа опухоли.

Общими противопоказаниями для лучевой терапии являются:

- отсутствие морфологической верификации диагноза;
- наличие некроза, распада опухоли или кровотечения из неё, клинически и по данным методам визуальной диагностики (КТ, МРТ);
- обострение и декомпенсация тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем;
- неконтролируемое психомоторное возбуждение, неадекватное поведение больного
- острый инфаркт миокарда, острое внутричерепное кровоизлияние (инсульт) в течение последних 9 месяцев;
- общее тяжелое состояние больного, активность по шкале Карновского ниже 50 баллов, сознание по шкале Глазго ниже 12 баллов.

Общими показаниями к лучевой терапии являются:

- морфологически установленный диагноз – злокачественная или доброкачественная опухоль, после операции или биопсии (открытой, стереотаксической);
- при клиническом диагнозе, установленном на основании клинико-инструментальных методов исследования (КТ/МРТ с контрастированием и/или ПЭТ-КТ) без морфологической верификации в виду невозможности проведения оперативного лечения или биопсии опухоли (открытой или стереотаксической);
- при рецидивах или продолженном росте опухоли после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения, где использовался лучевой компонент.

Требования к проведению процедуры

Условия для проведения лечения:

Персонал, работающий в отделениях лучевой терапии (радиологических отделениях) медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные документами, и относится к персоналу группы А. Врач лучевой терапевт (радиолог) должен периодически проходить курсы по радиационной безопасности. Обязательным является соблюдение всех санитарных норм и правил радиационной безопасности согласно нормативно-правовым актам РК.

Требования к оснащению, расходным материалам, медикаментам:

- медицинские линейные ускорители электронов должны быть оснащены MLC (многолепестковый коллиматор) не менее чем 120 лепестков, системой EPID с разрешением панели детектора 1024 x 768 пикс;
- медицинские линейные ускорители электронов должны быть оснащены MLC не менее чем 120 лепестков, системой EPID с разрешением панели детектора 1024 x 768 пикс;
- рентгеновский симулятор с возможной функцией СВСТ;
- компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- система дозиметрического планирования версия не ниже Eclipse 10.0;
- информационно-управляющая система Aria;
- стандартный набор фиксирующих и иммобилизующих приспособлений;
- стандартный набор дозиметрического оборудования.

Требования к подготовке пациента к проведению лечения:

IMRT проводится в условиях стационарного или стационарозамещающего лечения. Особых условий к подготовке пациента к проведению процедуры IMRT нет.

Исходя из биологической модели влияния лучевой терапии на опухоль, теоретически обоснованной является предоперационная лучевая терапия. Облучение снижает биологическую активность опухоли, способствует ее девитализации, что значительно уменьшает риск возникновения локального рецидива и метастазов, создает благоприятные условия для хирургического вмешательства за счет увеличения абластичности операции и резектабельности опухоли (уменьшение общей массы опухоли, формирования "псевдокапсулы", повышения подвижности новообразования). Суммарная очаговая доза должна составлять 40 – 50 Гр, разовая 4,5 Гр дважды в неделю или по 2 Гр ежедневно.

Интервал между операцией и началом облучения не должен превышать 3 недели [10] (УД А).

Зона послеоперационного облучения должна включать послеоперационный рубец, остаточную опухоль или ложе удаленного новообразования. Послеоперационную лучевую терапию проводят через 2–3 недели после формирования полноценного послеоперационного рубца, СОД 50–70 Гр, в зависимости от гистологического типа новообразования [10] (УДА). При этом суммарная доза дистанционной ЛТ зависит от стадии неопластического процесса и колеблется от 40 до 70 Гр (1,5-1,8, 2 Гр за фракцию) [10] (УД А).

Конформная лучевая терапия (3D-CRT) – техника дистанционной лучевой терапии высокой точности, основанная на определении трехмерного объема опухоли и анатомии критических органов.

К конформной лучевой терапии относятся:

- 3D-CRT, IMRT (intensity-modulated radiation therapy – лучевая терапия модулированная по интенсивности);
- IGRT (image guided radiation therapy – лучевая терапия, корректируемая по изображениям).

Конформное облучение (3D-конформное облучение или 3D-CRT), когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме (конфигурации) опухоли. С одной стороны, выполняется прецизионность (точность) облучения – когда в облучаемый объем попадают все части опухоли, которая может иметь неправильную форму, а с другой – селективность – когда ограничено (минимизировано) облучение окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов. Критическими органами считаются: глазное яблоко (R и L), зрительные нервы (R и L), хиазма зрительных нервов, зрачки (R и L), ствол мозга и головной мозг. Для того чтобы критические органы не получили большую дозу облучения и РОД не превышала максимально допустимую дозу при доставке пучка высокоэнергетических рентгеновских лучей к опухоли, критические органы закрывались лепестками коллиматора. Их толерантность определяется согласно международным протоколам: RTOG/EORTC, TD5/5 и TD50/5, QUANTEC и др. [48,54,63,66] (УД А).

Благодаря сочетанию прецизионности и селективности при 3D- CRT, IMRT, IGRT, развивается меньшее число лучевых повреждений со стороны окружающих здоровых тканей за счет уменьшения на них лучевой нагрузки, чем при сравнимых дозах, но неконформного (конвенционального) 2D-облучения [60] (УД А).

Для правильного проведения 3D-CRT, IMRT, IGRT необходимо наличие соответствующего лечебного оборудования, корректного изображения первичной опухоли и окружающих ее структур, полученного с помощью РКТ или МР, жесткая иммобилизация больного на симуляционном и лечебном столе и учет возможного физиологического движения органов и тканей [50,64] (УД А).

При конвенциональной лучевой терапии используются простые методики облучения больных (прямоугольные поля облучения с применением стандартных блоков, болюсов, клиньев и пр.). При топометрической подготовке выбор границ лечебного поля и центра осуществляется на основе проекции на кожу больного, а само планирование облучения чаще выполняется на основе одного (центрального – на уровне середины мишени) или реже – нескольких поперечных срезов,

изготовленных на основе поперечных компьютерных томограмм. Выбранный план облучения проверяется на симуляторе и реализуется на дистанционных лечебных установках – линейном ускорителе электронов, что предпочтительнее у детей, или гамма-терапевтическом аппарате. При этом формирование радиационного поля выполняется при помощи первичных коллиматоров установок (линейного ускорителя либо гамма-терапевтического аппарата), а лечебного поля – использованием специальных (реже – индивидуальных) свинцовых блоков, которыми защищают (экранируют) нормальные органы и ткани.

В отличие от конвенционального (2D) облучения конформная лучевая терапия требует обязательного трехмерного планирования выбранного объема лечения, выполненного на основе пакета компьютерных или магнитно-резонансных томограмм, сделанных с шагом 2-5 мм. Улучшенные планы 3D CRT, IMRT, IGRT по сравнению с 2D облучением можно охарактеризовать следующими сравнительными вариантами: лучшие показатели равномерности облучения опухоли жизненно важных органов и/или снижение лучевых нагрузок на жизненно важные органы и ткани.

Совершенствованием оборудования явилось и создание многолепесткового коллиматора (MLC), позволяющего перемещать формирующие радиационное поле лепестки с помощью компьютера и создавать поля сложной конфигурации, соответствующее форме опухоли. Существенным расширением технологического подхода является и возможность динамического изменения с помощью MLC конфигурации радиационного поля при изменении направлений облучения, а также реализации модуляции интенсивности пучка, т.е. проведения лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT) [48,63,58,64] (УДА).

Объем мишени был разделен на три различных объема: (а) видимой опухоли, или общего объема опухоли (GTV – gross tumor volume), (б) клинического объема мишени (CTV – clinical target volume) – объема GTV + микроскопического распространения опухоли, и (в) планируемого объема мишени (PTV – planning target volume) – CTV + объема для учета геометрических погрешностей и других факторов. GTV и CTV являются клинко-анатомическими понятиями, которые определяются перед выбором метода и техники лечения. PTV определяется заданием специфических полей, которые добавляются вокруг CTV для контроля смещения или движения органов, опухоли и пациента, неточности в настройках пучка излучения и/или фиксации пациента и любые другие факторы неопределенности. PTV является статическим значением, и эта геометрическая концепция используется для планирования лечения и для спецификаций дозы. Размер и конфигурация PTV напрямую зависят от объема GTV/CTV и эффектов, обусловленных движениями органов и опухоли, технических аспектов техники лечения (например, фиксации больного) [66,53,54,55,48] (УД А).

Подготовка и проведение 3D CRT, IMRT, IGRT:

После принятия решения о необходимости использования у больного лучевой терапии анализируются рентгеновские компьютерные и/или магнитно-резонансные томограммы, на которых отражена максимальная распространенность опухолевого процесса – как основополагающие данные для планируемого процесса лечения. С помощью РКТ и/или МР уточняется и состояние (динамика в процессе предшествующего лечения, если оно выполнялось) опухоли на момент проведения

облучения. Возможность трехмерного моделирования позволяет достаточно точно определить объемы и взаиморасположение опухоли и окружающих нормальных органов и тканей, включая органы риска.

Во время предлучевой подготовки положение и размеры опухоли и окружающих органов и тканей определяют на рентгеновских симуляторах и РКТ или реже МР. В связи с возрастом или беспокойным поведением для лучшей фиксации и воспроизведения положения тела при последующем лечении часть пациентов нуждается в медикаментозном сне. С помощью световой и лазерной центрации на теле больного отмечают опорные метки, по которым впоследствии будет выполняться укладка для проведения сеансов облучения. Важна воспроизводимость одинакового положения больного во время всех процедур подготовки и лечения, чему способствуют различные фиксирующие приспособления. Полученные при сканировании области облучения изображения, пересылаются в систему планирования, на которой на основании заданий облучения (объемы, цели облучения, разовые и суммарные дозы, режимы фракционирования, органы риска и пр.), определяются параметры облучения (вид и энергия излучения, размеры, направления и количество пучков и др.) и рассчитывается дозное распределение, целесообразность использования защитных блоков, коллиматоров и компенсаторов (для экранирования нормальных тканей).

После изготовления программы лечения производится проверка (симуляция) выбранного плана облучения на лечебном аппарате – воспроизводятся условия облучения больного под визуальным контролем облучаемой области с помощью рентгеновских симуляторов или КТ-симуляторов. Имитация процесса облучения позволяет сравнить выбранный компьютерный план облучения с реальным процессом лечения и, при необходимости, скорректировать его. После утверждения плана лечения начинается курс лучевой терапии. Учитывая, что облучение проводится чаще всего в течение 2-6 недель, проверку параметров лечения и, при необходимости, коррекцию проводят неоднократно.

Саркомы орбиты мало чувствительны к лучевой терапии. В редких случаях ЛТ может применяться с паллиативной целью для уменьшения болевого синдрома и временного замедления прогрессирования опухоли.

В комплексное лечение сарком у взрослых данная опухоль менее чувствительна к ионизирующему излучению, поэтому СОД должна быть не менее 70Гр. Несмотря на высокую эффективность комбинированного метода лечения злокачественных сарком орбиты (5-летняя выживаемость достигает 93%), до 10% рабдомиосарком могут оказаться рефракторными как к химио-, так и к лучевой терапии.

При раке слезной железы ЛТ в послеоперационном периоде позволяет снизить количество рецидивов. СОД не менее 65 Гр при традиционном фракционировании [10,50,60] (УД А).

Способ комбинированного органосохраняющего лечения злокачественных опухолей орбиты с помощью орбитотомии с иссечением опухоли в максимальном объеме, лучевой терапии и химиотерапии принят за ближайший аналог предлагаемого изобретения. Он обладает рядом преимуществ перед ликвидационной экзентерацией. Он позволяет усилить лечебный компонент. В

случае остатков опухолевых клеток в орбите лучевая терапия вызывает их гибель. Вместе с тем, у него есть некоторые недостатки.

Во-первых, дистанционная гамма-терапия влечет за собой ряд серьезных ранних и поздних осложнений. К ранним осложнениям относятся постлучевые кератиты, кератопатии, дерматиты, иридоциклиты, нейроретинопатии.

К поздним осложнениям постлучевой терапии относят развивающиеся гипоплазию или асимметрию тканей лицевой области, порой требующую реконструктивной хирургии, деформации зубов, ухудшение зрительных функций в связи с развившимися катарактами и роговичными изменениями, атрофией зрительного нерва. Во-вторых, лучевая терапия в ряде случаев приводит к развитию вторичных опухолей (сарком, карцином, лейкемии). В-третьих, некоторые гистогенетические типы опухолей могут проявить резистентность к лучевым механизмам деструкции.

5.3 Медикаментозное лечение:

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков.

Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная 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

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные злокачественные опухоли орбиты
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гематокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100 000;
- 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 гистологических типах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный) [33] (УД А).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы:

- абсолютные;
- 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.

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при морфологически верифицированной злокачественной опухоли орбиты. Они могут быть использованы при проведении как неоадьювантной (индукционной) химиотерапии так и адьювантной полихимиотерапии, с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, а так же при рецидивных или метастатических опухолях.

Показания и выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии зависят от гистологической формы опухоли: аденокистозная карцинома (составляет более 60%), злокачественная фиброзная гистиоцитома, хеMODEKТОМА (параганглиома), злокачественные опухоли кожи и конъюнктивы (плоскоклеточный рак) и саркомы (составляют от 11 до 26% от всех злокачественных опухолей орбиты). В зависимости от тканевой принадлежности сарком различают лейомиосаркому, ангиосаркому, нейросаркому, липосаркому, остеосаркому, хондросаркому.

Основными комбинациями, используемыми при плоскоклеточном раке, на сегодняшний день признаны цисплатин с 5-фторурацилом (ПФ) и доцетаксел с цисплатином и 5 фторурацилом (ДПФ). Эта комбинация химиопрепаратов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепаратов в лечении плоскоклеточного рака для всех крупных многоцентровых исследований [33,61] (УД А).

Из таргетных препаратов в настоящее время в клиническую практику вошел цетуксимаб [33, 61] (УД А).

Наиболее активными противоопухолевыми средствами при плоскоклеточном раке считаются как при 1 и 2 линий производные платины (цисплатин, карбоплатин) производные фторпиримидина (5 фторурацил), антрациклины, таксаны – паклитаксел, доцетаксел. Эффективными препаратами являются при аденокистозной карциноме и плоскоклеточном раке также доксорубицин, капецитабин, блеомицин, винкристин, циклофосфамид.

При проведении как неоадьювантной, адьювантной так и самостоятельной полихимиотерапии при плоскоклеточном раке возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепаратов:

PF:

- цисплатин 75-100 мг/м² в/в, 1-й день;
- 5 фторурацил 1000 мг/м² 24 часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1-4 дни; повторение курса каждые 21 день.

СрF:

- карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день;
- 5 фторурацил 1000 мг/м² 24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни; повторение курса каждые 21 день.

PCap:

- цисплатин 75мг/м² в/в 1-й день;
 - капецитабин 1000мг/м² перорально дважды в день, 1-14 дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

PP:

- паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
 - цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

PC:

- паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
 - карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TP:

- доцетаксел 75мг/м², в/в, 1-й день;
 - цисплатин – 75мг/м², в/в, 1-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TRF:

- доцетаксел 75 мг/м², в/в, 1-й день;
 - цисплатин 75 – 100мг/м², в/в, 1-й день;
 - 5 фторурацил 1000 мг/м², 24 часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия), с 1-4 дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

PPF:

- паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1 –й день 3-х часовая инфузия;
 - цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;
 - 5 фторурацил 500мг/м², 24 часовой внутривенной инфузией (120 часовая непрерывная инфузия), 1-5 дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

- цетуксимаб 400 мг/м², в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1 – го курса, цетуксимаб 250 мг/м², в/в (инфузия в течение 1 ч), 8,15-й дни и 1,8 и 15-й дни последующих курсов;
 - цисплатин 75 – 100 мг/м², в/в, 1-й день;
 - 5-фторурацил 1000 мг/м², 24 часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни;
- повторение курсов каждые 21 день в зависимости от восстановления гематологических показателей.

CAP(a):

- цисплатин 100 мг/м², в/в, 1 день;
 - циклофосфамид 400 – 500 мг/м², в/в 1 день;
 - доксорубин 40 – 50 мг/м², в/в, 1 день;
- повторение курсов каждые 21 день.

PBF:

- 5 – фторурацил 1000 мг/м², в/в 1,2,3,4 дни;
 - блеомицин 15 мг, 1,2,3 дни;
 - цисплатин 120 мг 4 день;
- повторение курса каждые 21 день.

MPF:

- метотрексат 20 мг/м², 2 и 8 день;
 - фторурацил 375 мг/м², 2 и 3 день;
 - цисплатин 100 мг/м², 4 день;
- повторение курса каждые 21 день

NB! при достижении резектабельности первичной опухоли или рецидивного, хирургическое лечение может выполнено не ранее через 3 недели после последнего введения химиопрепаратов.

Таргетная терапия:

Основными показаниями для проведения таргетной терапии является:

- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии;

Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю дозе 400 мг/м² (первая инфузия) в виде 120 – минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м² в виде 60 – минутной инфузии.

При применении Цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией, лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии [33,46,61,62] (УД А).

У пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины (до 6 циклов) цетуксимаб используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия начинается не ранее чем через 1 час после окончания инфузии цетуксимаба.

В случае развития кожных реакции на введение цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200 мг/м² после второй реакции и 150 мг/м² – после третьего).

Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:

- у ослабленных больных в преклонном возрасте;
- при низких показателях кроветворения;
- при выраженном токсическом эффекте после предыдущих курсов химиотерапии;
- при проведении паллиативных курсов химиотерапии;
- при наличии сопутствующей патологии с высоким риском осложнений.

Схемы монокимиотерапии:

- доцетаксел 75 мг/м², в/в, 1-й день;

Повторение курса каждые 21 день.

- паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1-й день;

Повторение каждые 21 день.

- метотрексат 40 мг/м², в/в, или в/м 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- капецитабин 1500 мг/м², перорально ежедневно 1-14 дни;

Повторение курса каждые 21 день.

- винорельбин 30 мг/м², в/в 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- цетуксимаб 400 мг/м², в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб 250 мг/м², в/в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно;

Повторение курса каждую неделю.

- метотрексат, винорельбин, капецитабин в монорежиме чаще всего используют как вторую линию.

При **остеосаркоме, хондросаркоме мезенхимальной дедифференцированной, злокачественной фиброзной гистиоцитоме** возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепаратов [16,19,33,43,46,61] (УД А):

- **HD MTX:**

– высокодозный метотрексат 12 г/м², в/в с кальция фолинатом 1 раз в 2 недели, в течение 8 недель.

- **AI:**

– ифосфамид 2 г/м², 1-5-й дни в/в;

– доксорубицин 75 мг/м², 72 часовая инфузия, в/в.

- **IE:**

– ифосфамид 1800 мг/м², 1-5й дни в/в;

– этопозид 100 мг/м², 1-5 дни.

- **GemTax:**

– гемцитабин 675 мг/м², в/в, 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни;

– доцетаксел 75 мг/м², 8-й день.

MAID:

- месна ОД 8000 мг/м², в виде 96-часовой инфузии (2000 мг/м², в сутки 4 дня)

- доксорубицин 60 мг/м², в виде 72-часовой инфузии, в/в

- ифосфамид 6000 мг/м², в виде 72-часовой инфузии или по 2000 мг/м² в/в в виде 4-часовой инфузии, 1-3 дни.
- дакарбазин 900 мг/м², в виде 72-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недели.

ADIC:

- доксорубицин 90 мг/м², в виде 96-часовой инфузии, в/в;
- дакарбазин 900 мг/м², в виде 96-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недель

СуADIC:

- циклофосфамид 600 мг/м², в/в в 1-й день
- доксорубицин 60 мг/м², в виде 96-часовой инфузии в/в
- дакарбазин 1000 мг/м², в виде 96-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недель

Монохимиотерапия:

- доксорубицин 60-75 мг/м², в/в 1р/3 недели [33,43,16,57,61] (УДА);
- доксорубицин 30 мг/м², 1-3й дни;
- ифосфамид 5 мг/м² в/в либо в/в инфузия в 1 день или 1,6-2,5 г/м²/сут в течение 5 дней с Месной из расчета 20% + 100% от дозы ифосфамида одновременно с ним;
- гемцитабин 1200 мг/м², за не менее 120 минут в 1-й и 8-й дни каждые 21 день с фиксированной скоростью инфузии 9-10 мг/м²/мин;
- пазопаниб 800 мг, 1 раз в день внутрь, длительно (до прогрессирования). Пациентам с саркомами мягких тканей (кроме липосарком и GIST) при прогрессировании в течение 12 месяцев после начала неoadъювантной или адъювантной терапии. В зависимости от индивидуальной переносимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг.
- трабектедин 1,3 мг/м², в виде 24-х часовой инфузии.

Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственные средства	Доза, кратность, способ введения	УД
<i>Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины</i>		
Цисплатин	75-100 мг/м ² , раствор, в/в	А
карбоплатин AUC	5-6, в/в	А
<i>Алкилирующие агенты – хлорэтиламины</i>		
циклофосфамид	600 мг/м ² , в/в	А
<i>Алкилирующие агенты – триазины</i>		
Дакарбазин	900 мг/м ² , в виде 72-96 часовой инфузии, в/в	А
<i>Антагонисты пириимидина - фторпириимидины</i>		
5 фторурацил	1000 мг/м ² , 24 – часовая в/в инфузия (96 часовая непрерывная инфузия) 1-4 – й дни, в/в	А
<i>Микротрубочковые ингибиторы – таксаны</i>		
доцетаксел	75 мг/м ² , раствор, в/в	А
паклитаксел	175 мг/м ² , в/в	А

Антиметаболиты – антагонисты фолиевой кислоты		
метотрексат	20-40 мг/м ² , в/в, в/м	А
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины		
капецитабин	1500 мг/м ² , 1-14 дни, таблетки, внутрь	А
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка		
винорельбин	30 мг/м ² , в/в	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам		
цетуксимаб	400 мг/м ² , 1-е введение, затем цетуксимаб 250 мг/м ² , еженедельно, в/в	А
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины.		
доксорубицин	60 мг/м ² , в виде 96-часовой инфузии, в/в	А
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины.		
блеомицин	15 мг 1,2,3 дни, в/в, в/м	А
Алкилирующие агенты – хлорэтиламины		
Ифосфамид	6000 мг/м ² , в виде 72-часовой инфузии, в/в	А
Антидот акролеина		
Месна	8000 мг/м ² , в виде 96-часовой инфузии, в/в	А
Антиметаболиты – аналоги цитидина		
Гемцитабин	1200 мг/м ² , 1-й и 8-й день, в/в	А
Малые молекулы ингибиторы протеинкиназ		
Пазопаниб	800 мг, 1 раз в день длительно, таблетки, внутрь	А
Микротрубочковые ингибиторы - алкалоид		
Трабектедин	1,3 мг/м ² , в виде 24-х часовой инфузии, в/в	В

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственные средства	Доза, кратность, способ введения	УД
Антиэметическая терапия		
ондансетрон	24-16мг за 30 минут до начала химиотерапии, 1-й день	А
апрепитант	125мг внутрь за 1 час до начала ХТ в 1-й день, 80мг (утром) 2-й и 3-й день	А
дексаметазон	12мг внутрь за 30мин до начала ХТ в 1-й день, 8мг (утром) внутрь в 2-й день, 3-й день и 4-й день	А
Антибактериальная терапия		
цефазолин	1,0 гр, по 1,0 гр, 3 раза в день, 7 дней, в/м	В
цефтазидим	1,0 гр, по 1,0 гр, 3 раза в день, 7 дней, в/м	В
цефтриаксон	1,0 гр, по 1,0 гр, 2 раза в день, 7 дней, в/м	В
цефуроксим натрия	1,0 гр, по 1,0 гр, 2 раза в день, 7 дней, в/м	В
цефепим	1,0 гр, по 1,0 гр, 2 раза в день, 7 дней, в/м	В
имипенем + циластатин	500 мг, по 2 раза в день, 5-7 дней, в/м	А
амикацин	500 мг, из расчета 10 мг/кг, 2 раза в день, 7 дней, в/м	В
ципрофлоксацин	100 мг, по 100 мг, 2 раза в день, 5 – 7 дней, в/в	В
офлоксацин	0,2 гр, по 0,2 гр, 2 раза в день, 7 дней, в/в	В
метронидазол	100 мл, по 100 мл, 2 раза в день, 5 дней, флаконы, в/в	В
Противогрибковая терапия		
флуконазол	100 мг, по 100 мг в/в, однократно, флаконы, в/м	В
Плазмозаменители		
гидроксиэтилкрахмал	1 раз в день до 3 дней, в/в	А
дексран	400 мл, по 400 мл, 2 раза в день 2 – 3 дня, в/в	А
Парентеральное питание. Регидратационная терапия		
комплекс аминокислот для	500 мл, по 500 мл, 1 раз в день, 5 – 7 дней, в/в	А

парентерального питания		
декстроза	5% - 400 мл, по 400 мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней, в/в	А
натрия хлорид	0,9% - 400 мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день, 5 – 7 дней, в/в	А
Аналгетики		
кетопрофен	1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней, в/в	В
диклофенак натрия	2 – 3 раза в день, 7 – 10 дней, в/м	В
трамадола гидрохлорид	1 мл, по 1мл 2 – 3 раза в день, в/м	А
Гормональная терапия		
преднизолон	30 мг, по 30 – 60 – 90 мг, 1 раз в день, 1 – 5 дней, в/в	А
дексаметазон	4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг, 1 раз в день 1 – 5 дней	А
инсулин человеческий	40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1, раз в день, 2 – 10 дней	А
Спазмолитики (NB! * применять после регистрации на территории РК)		
платифиллина гидротартарат*	1,0 мл, по 1 мл 1-3 раза в день, 1-7 дней, в/м, в/в	В
Бронхолитики		
аминофиллин	10 мл, по 6 – 10 мг/кг/сут, 3 раза в день, 10 дней, в/м	А
теофиллин	0,2 гр, по 0,2 гр, 2–4 раза в день, 10 – 15 дней, таблетки внутри	В
Антикоагулянты		
надропарин кальция	0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день, п/к	В
эноксапарин натрия	0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день, п/к	В
гепарин	10 тыс. ЕД, по 5000-10000 ЕД, 1 раз в день, в/в или п/к	А
Противорвотное средство		
метоклопрамид	10 мг, по 10 – 20 мг, 1–2 –3 раз в день, 1 – 5 дней, в/м, в/в	А
Муколитическая терапия		
амброксол	2 мл, по 2 мл, 3 раза в день, 7–10 дней, в/м	А
Седативная терапия		
неостигмина метилсульфат	1,0 мл, по 1мл, 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней, в/м	В
Жаропонижающая терапия		
ацетилсалициловая кислота	0,5 гр, по 0,5 гр, 2 раза в день, таблетки, внутрь	А
парацетамол	0,5 гр, по 0,5 гр, 3 раза в день, таблетки, внутрь	А
Гемостатическая терапия		
аминокапроновая кислота	5% -100 мл, по 100 мл, 1 раз в день, 1 – 5 дней, в/в	А
этамзилат	12,5% - 2 мл, по 2 мл, 2 раза в день, 1 – 5 дней, в/м	А
Диуретическая терапия		
фуросемид	1% 2 мл, по 2 мл 1-3 раза в день, 1 –5 дней, в/м	А
спиронолактон	100 мг, по 100 мг, 1 раз в день, 5 – 14 дней, внутрь	В
Антианемическая терапия		
железа (III) гидроксид полиизомальтозад	по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю, в/м, в/в	А
железа (III) гидроксид декстран	по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю, в/м, в/в	А
Эпоэтины		
эпоэтин-альфа	по 40000 МЕ/1мл 1ра в неделю, п/к	А
эпоэтин-бета	30000 МЕ/кг 1 раз в неделю, п/к	А
дарбэпоэтин альфа	500 мкг 1 раз в 21день, п/к	А
Гемопоэтическая терапия		
филграстим	0,5 млн ЕД (5 мкг) на 1кг п/к 1 раз в сутки или 5мкг/кг с 5-7-го дня, п/к, в/в	А
ленограстим	150 мкг (5мкг/кг) 1 раз в сутки, до достижения стабильного уровня нейтрофилов п/к, в/в	А

пегфилграстим*	6 мг 1 раз в 21 день, п/к	А
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор		
молграмостим*	5-10 мкг/кг ежедневно, 7-10 дней, п/к	А
Антигистаминная терапия		
дифенгидрамин	1 мл – 10 мг, 10 мг, 1 – 2 раз в день, в/м	А
хлоропирамин	25 мг, по 25 мг, 3 – 4 раза в день, таблетки, внутрь	А
Седативная терапия		
неостигмина метилсульфат	1,0 мл, по 1 мл, 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней, в/м	В
Мазевые и масляные препараты		
хлорамфеникол+метилурацил	40 гр, по 20-40 мг в день	В
Антисептические препараты		
идроксиметилхиноксалиндиоксид	10 мг/мл для наружного применения, по 20 мл в день	
повидон йод	250 мл, по 30 мл в день	
бриллиантовый зеленый	1%-10 мл, по 2-3 мл в день, наружно	
этанол	70%, по 3-5 мл в день, наружно	
октенидиндигидрохлорид	250 мл, по 20-30 мл в день, наружно	
перекись водорода	3%-40 мл, по 5-1 мл в день, наружно	

5.4 Химиолучевая терапия:

При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы курсы химиотерапии [69,70,71,72,73] (УД А):

- цисплатин 20-40 мг/м², в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии;
- лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза - 2 Грх5 фракции в неделю;
- карбоплатин (AUC 1,5-2,0) в/в, еженедельно, при проведении лучевой терапии;
- лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70 Гр. Разовая очаговая доза - 2 Грх5 фракции в неделю;
- цетуксимаб 400 мг/м², в/в капельно (инфузия в течении 2 часов), за неделю до начала лучевой терапии, далее цетуксимаб 250 мг/м², в/в (инфузия в течении 1 часа) еженедельно при проведении лучевой терапии.

Лечение нерезектабельных опухолей:

Одновременная химиотерапия или лучевая терапия:

- цисплатин 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред – и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр) [48,10] (УД А);
- дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные лимфатические узлы в СОД 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкоккачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают;

Если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства [48,10] (УД А).

5.5 Хирургическое вмешательство:

Хирургическое лечение делится на органосохранное (различные виды орбитотомий с удалением опухоли орбиты) и ликвидационное (экзентерация орбиты).

Виды хирургических вмешательств [7,8,9,10] (УД А):

- орбитотомия транскутанная (верхняя, внутренняя, нижняя) с удалением опухоли орбиты;
- орбитотомия трансконъюнктивальная с удалением опухоли орбиты;
- орбитотомия поднадкостничная с удалением опухоли орбиты;
- наружная или костно-пластическая орбитотомия с удалением опухоли орбиты;
- удаление опухоли орбиты доступом по Киллиану, по Смиуту;
- удаление опухоли орбиты транскраниальным доступом
- экзентерация орбиты с сохранением (или без) век;
- наднадкостничная, поднадкостничная экзентерация орбиты
- расширенная экзентерация орбиты с удалением опухоли полости носа (с ампутацией носа и пластикой после операционного дефекта);
- расширенные резекции верхней челюсти с экзентерацией орбиты;
- различные виды шейной лимфодиссекция;
- удаление опухолей костей лицевого черепа с пластикой дефекта (ВСМП).

Показания к хирургическому лечению:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО орбиты;
- при отсутствии верификации в связи с трудностью выполнения ТИАБ орбиты, проводится лечебно-диагностическая операция – орбитотомия с экспресс-гистологическим исследованием операционного материала;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению;

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

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО орбиты:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированные опухоли орбиты, к которым в качестве альтернативы может быть предложено лучевое лечение или химиотерапия;
- синхронно существующий и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого и т.д.;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе;
- признаки обширного гематогенного метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса.

Признаки неоперабельности опухоли:

- поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия Т4b (например, неоперабельность, связанная с технической невозможностью получить чистый край);

- значительное поражение костных структур орбиты, распространение опухолевого процесса в носоглотку, крылонебную, подвисочную ямку, на твердую мозговую оболочку и поражение головного мозга;
 - прямое распространение через канал зрительного нерва, верхнюю глазничную щель, в хиазму, внутреннюю сонную артерию;
- прямое распространение метастазов на структуры средостения, предпозвоночную фасцию или шейные позвонки.

5.6 Дальнейшее ведение:

Сроки наблюдения:

- первые полгода – ежемесячно;
- вторые полгода – через 1,5–2 месяца;
- второй год – через 3–4 месяца;
- третий–пятый годы – через 4–6 месяцев;
- после пяти лет – через 6–12 месяцев;

Оценка эффективности лечения проводится на основании следующих методов исследования:

- внешний осмотр;
- визометрия;
- биомикроскопия на щелевой лампе;
- офтальмоскопия;
- экзофтальмометрия;
- УЗИ ложа опухоли;
- УЗИ шеи;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- КТ, МРТ орбит, головного мозга, полости носа, придаточных пазух носа;
- УЗИ органов брюшной полости.
- повторное цитологическое или гистологическое исследование доступных для этого участков рецидивной опухоли.

Лечение рецидивов заболевания.

Местные рецидивы лечатся хирургически и комбинированно. При нерезектабельных рецидивах и отдаленных метастазах проводится паллиативная химиотерапия или лучевая терапия. Регионарные лимфогенные метастазы лечат хирургическим путем (радикальная шейная лимфодиссекция) [32,59] (УД А).

При наличии резидуальной опухоли выполняется радикальное хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага (предпочтительный вариант). Возможно также проведение лучевого или одновременной химиотерапии. Если при клиническом и инструментальном обследовании резидуальная опухоль не выявляется, проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли по радикальной программе. В качестве варианта лечения возможно выполнение повторного хирургического вмешательства с последующей послеоперационной лучевой терапией [32] (УД А).

Паллиативная помощь больным со злокачественной опухолью орбиты:

- 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»;
- при наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением».

Профилактические мероприятия:

Раннее начало лечения, его непрерывность, комплексный характер, учет индивидуальности больного, возвращение пациента к активному труду.

Первичная профилактика:

- борьба с табакокурением, алкоголем;
- рационализация питания;
- повышение физической активности и борьба с избыточным весом;
- уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов (производство, природная среда, жилище);
- профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов.

Вторичная профилактика:

- наблюдение за группами риска;
- выявление и лечение предраковых заболеваний, воспалительных процессов.

Третичная профилактика:

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).

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» пациента по шкале ECOG-ВОЗ и по шкале Карновского

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

Конечный ожидаемый результат – сохранение жизни

Срок лечения – 14-20 дней

Критерии качества лечения:

Удаление содержимого орбиты, отсутствие воспалительных симптомов, сохранение жизни.

Возможные побочные эффекты и осложнения:

Рецидив новообразования. Дистанционные метастазы.

Требования к режиму труда, отдыха и реабилитации:

Больные нетрудоспособны 4-6 недель. Дальнейшее лечение.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

7.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинский наук, профессор, «РГП на ПХВ Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 2) Кайназарова Майра Азимхановна – врач офтальмолог центра опухолей головы и шеи, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Балмуханова Айгуль Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, врач офтальмолог/онколог, член-корреспондент НАН РК, директор департамента по клинической работе РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет С.Д. Асфендиярова».
- 4) Смагулова Калдыгуль Кабаковна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением ДСХТ, химиотерапевт, врач высшей категории, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 5) Трущенко Олег Юрьевич – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач-радиолог центра опухолей головы и шеи.
- 6) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами президента Республики Казахстан».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Адылханов Тасболат Адылханович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета г. Семей.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Аветисов С.Э., Харлап С.И., Маркосян А.Г. и др. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слёзной железы в норме

и при патологии//Сборник научных трудов международного симпозиума «Заболевания, опухоли и травматические поражения орбиты».

2) Адильбаев Г.Б., Ким Г.Г., Кайбаров М.Е., Мухамбетов М.М., Садыков С.С. Роль неоадьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии с радиомодификацией в комплексном лечении рака верхнечелюстной пазухи//V съезд онкологов и радиологов СНГ, 14-16 мая, Ташкент 2008. С. 149;

3) Адильбаев Г.Б., Ким Г.Г., Мухамбетова Г.А. Пути улучшения результатов комплексного лечения местно распространенного рака верхнечелюстной пазухи//Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2009г. т. 20, №2 (прил.1),с.54, Материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи, 2009 г., Минск, Беларусь

4) Азнабаев М.Т., Габдрахманова А.Ф. Клиника и лучевая диагностика опухолей слезной железы//Проблемы офтальмологии. – 2004.– № 1. – С.41 – 44.

5) Амирян А.Г. «Опухоли слезной железы: особенности клинической картины в начале их роста», Сборник научных трудов международного симпозиума «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты» стр 55., Москва 2005г

6) Бровкина А.Ф., Жильцова М.Г., Каплина А.В. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике опухолей органа зрения: пособие для врачей.- Москва.- 2000.- с.

7) Бровкина А.Ф. Менингиома зрительного нерва//РМЖ (клиническая офтальмология), 2001. - Том 2. — № 1. — С. 3—4.

8) Бровкина А.Ф. Болезни глазницы//Глазные болезни. Под ред. Копаевой В.Г. — М.: Медицина, 2002.- С. 411-449.

9) Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей. — М.:Медицина, 2002. - 424 с.

9) Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. — 2-е издание. — М.: МИА, 2008. 256 с. под ред проф. А. Ф. Бровкиной. Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : сб. науч. тр. науч.-практ. конф., 1-3 нояб./– Москва, 2010. – 216 с.

10) Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. Клин. Офтальмология, 2003, т.4, №1, 15-19.

11) Ваганов А.А., Ростовцев М.В., Иванов К. А. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) в диагностике орбитальных новообразований//Рентгенорадиология XXI века, проблемы и надежды: тез. докл. VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. — Челябинск — Москва, 2001.- С. 222.

12) Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М.: РАМН, 2006. - 156 с.

13) Вальский В.В. О возможности дифференциальной диагностики опухолей зрительного нерва по данным КТ // Сборник научных трудов международного симпозиума «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты». - М., 2005. - С. 67 – 70.

14) Восточно-европейская группа по изучению сарком. www.eesg.ru

15) Жильцова М.Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике опухолей органа зрения: Автореф. дис... канд. мед. наук.– М., 2002.– 18 с.

- 16) Зотова А.С. «Первичные новообразования орбиты: структура и алгоритмы клиничко-лучевой диагностики» Автореферат диссертации, 2008г
- 17) Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи: И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов, И. Р. Сафин, В. Н. Моисеев — Москва, Практическая Медицина, 2010 г.- 204 с.
- 18) Кайназарова М.А., Адильбаев Г.Б., Трущенко О.Ю.» Особенности клиничко-диагностической картины злокачественных опухолей слезной железы. Что надо знать практикующему врачу?» Журнал «Онкология Казахстана», январь 2017 г. стр. 176-179
- 19) Клинические рекомендации» Диагностика и тактика лечения злокачественных опухолей орбиты», Сотрудники ФГБУ «МНИИ глазных болезней имени Гельмгольца» МЗ РФ: Саакян С.В., профессор, д.м.н., Заслуженный врач РФ, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии и др., 24 сентября 2015 г. Москва. www.avo-portal.ru
- 22) Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН г. Москва. Практическая онкология Т4, №1-2003г
- 20) Кульбакин Д.Е. Современные аспекты хирургического лечения и реабилитации пациентов с краниоорбитофасциальными опухолями. По материалам Международной 67-й научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 2008 год) под редакцией проф. Новицкого В.В. и д.м.н. Огородовой Л.М
- 21) Общее руководство по радиологии: пер. с англ.: в 2 т. / под ред. Holger Pettersson, M D, - М.: РА «Спас», 1996. - Том 1. - 668 с.
- 22) Онкология. Под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л., М.И. Давыдова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1072
- 23) Пачес А.П.. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Пятое издание. Москва 2013г. с 322-339;
- 24) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.;
- 25) Сайт "Московской Глазной Клиники": <http://mgkl.ru/patient/stati/ekzenteratsiya-glazni>
- 26) Сборник научных трудов международного симпозиума «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты» Москва, 2005 .
- 27) Справочник по онкологии. Под редакцией Джимми Кэсседи, дональда Биссета, Роя А.Дж. Спенса, Миранды Пейн. Перевод с английского проф. В.А. Горбуновой. 2010 г
- 28) TNM Атлас К. Виттекинд, Ф.Л.Грин, Р.В.П. Хаттер, М. Климпфингер, Л.Х.Собин, 2007.
- 29) Труфанов Г.Е., Бурлаченко Е.П. Лучевая диагностика заболеваний глаза и глазницы. С-Петербург, «Элби-СПб», 2009
- 30) Трухачева Н.Г. Офтальмосонография в комплексной диагностике опухолей орбиты. Автореф. Дис. к.м.н.— Томск, 2008
- 31) Черехаев В.А., Решетов И.В., Давыдов Д.В. и др. / Клиническая картина и топографическая анатомия краниоорбитофасциальных опухолей // Российский онкологический журнал. — 2007. — №2. с14-20

- 32) Шуголь О.М. Новообразования краниоорбитофасциальной области (нейроофтальмологическая симптоматика, хирургическое лечение): Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Челябинск, 2006. - 24 с.
- 33) 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;
- 34) Blay J.Y. Trabectedin's contribution to the treatment of sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther. 2013; 13 (6, Suppl 1): s3-9. doi: 10.1586/era.13.48.
- 35) http://GlazKakAlmaz.ru/wp_content/uploads/2015/01/Sleznaya_zheleza_1.jpg
<http://yaviju.Com/stroenie-glaza/sleznaya-zheleza-glavnyi-uvlazhnitel-glaza.htm>.
- 36) <http://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/radbiol/index.htm>
- 37) TDF Plan: Biological Models. <http://www.eyephysics.com/tdf/models.htm>
- 38) <http://ozradonc.wikidot.com/radiobiology:contents>
- 39) *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
- 40) Members of the Sarcoma Disease Site Group «Adjuvant Chemotherapy Following Complete Resection of Soft Tissue Sarcoma in Adults» Evidence-based Series 11-2 Version 2 – EDUCATION AND INFORMATION 2014, Канада
- 41) <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34382>
- 42) Murphy B.A Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N. (eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 69-63;
- 43) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck. Available at Accessed March 2011;
- 44) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2015,
- 45) NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck ver. 1, 2017
- 46) Pignon J.-P., le Maitre A., Maillard A. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92:4-14.
- 47) Practical essentials of IMRT, second edition, K.S. Clifford Chao (USA) Lippincott Williams&Wilkins
- 48) Perez and Brady`s Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition
- 49) Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy» Radiation Oncology. L.W. Brady, S.E. Combs, J.J. Lu
- 50) Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004; 22:5502
- 51) Posner M.R., Hershor D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007; 357 (17): 1705-1715
- 52) Blanchard P., Bourhis J., Lacas B. et al. Taxan-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2854-2860;